

Aus der Augenklinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. S. Priglinger

**Inzidenz und Therapie des
Sekundärglaukoms nach robotergestützter
stereotaktischer Radiochirurgie mit dem
CyberKnife und Brachytherapie mit
Ruthenium-106 bei 268 Patienten mit
Aderhautmelanom**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Veronika Reiterer

aus Bozen

2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatte(r)in: Prof. Dr. med. Kirsten Eibl-Lindner

Mitberichterstatte(r): Prof. Dr. Berndt Wowra
Priv.-Doz. Dr. Ulrich C. Schaller

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Simon Leicht

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 24.11.2016

INHALTSVERZEICHNIS

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1 | EINLEITUNG | 6 |
| 1.1 | Das Aderhautmelanom | 6 |
| 1.1.1 | Epidemiologie und Ätiologie..... | 6 |
| 1.1.2 | Symptomatik und Diagnostik..... | 7 |
| 1.1.3 | Klassifikation..... | 8 |
| 1.1.3.1 | TNM-Klassifikation..... | 8 |
| 1.1.3.2 | Callender-Klassifikation | 9 |
| 1.1.4 | Verlauf und Prognose | 9 |
| 1.1.5 | Therapiemöglichkeiten..... | 10 |
| 1.1.5.1 | Überblick | 10 |
| 1.1.5.2 | Brachytherapie mit dem Ruthenium-106-Applikator | 12 |
| 1.1.5.3 | Robotergestützte Radiochirurgie mittels CyberKnife | 13 |
| 1.2 | Das Sekundärglaukom..... | 14 |
| 1.2.1 | Begriffsdefinition | 14 |
| 1.2.2 | Pathomechanismus | 14 |
| 1.2.3 | Symptomatik, Diagnostik und Therapie..... | 15 |
| 1.2.4 | Auswirkungen auf den Patienten | 15 |
| 2 | ZIELSETZUNG DER ARBEIT | 16 |
| 3 | PATIENTEN UND METHODIK..... | 17 |
| 3.1 | Patienten..... | 17 |
| 3.2 | Erhebung und Sammlung der Daten..... | 17 |
| 3.3 | Definition eines Sekundärglaukoms..... | 18 |
| 3.4 | Statistik | 19 |
| 4 | ERGEBNISSE | 20 |
| 4.1 | Patientengut aus der Aderhautmelanomambulanz 2007-2013..... | 20 |
| 4.2 | Basisdaten des untersuchten Patientenkollektivs..... | 22 |
| 4.3 | Tumormerkmale vor Bestrahlung | 23 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 4.3.1 | Tumorprominenz..... | 23 |
| 4.3.2 | TNM-Stadium | 26 |
| 4.3.3 | Tumorreflektivität | 26 |
| 4.3.4 | Tumorlokalisation..... | 28 |
| 4.3.5 | Iris-Ziliarkörper-Beteiligung | 30 |
| 4.4 | Strahlenretinopathie und Rubeosis iridis im Nachbeobachtungszeitraum | 31 |
| 4.4.1 | Strahlenretinopathie..... | 31 |
| 4.4.2 | Rubeosis iridis | 32 |
| 4.5 | Das Sekundärglaukom im Nachbeobachtungszeitraum | 33 |
| 4.5.1 | Erfüllen der festgelegten Kriterien..... | 33 |
| 4.5.2 | Das Sekundärglaukom nach RRC und BT | 34 |
| 4.5.3 | Zeitraum bis zum Auftreten eines Sekundärglaukoms | 36 |
| 4.5.4 | Höhe des Augeninnendruckanstiegs..... | 36 |
| 4.5.5 | Sekundärglaukom und Rubeosis iridis | 37 |
| 4.5.6 | Sekundärglaukom bei Tumoren mit einer Prominenz ≤ 6 mm bei Bestrahlung mit der RRC und BT | 38 |
| 4.6 | Einfluss von Tumorparametern auf die Entstehung eines Sekundärglaukoms im untersuchten Kollektiv..... | 39 |
| 4.6.1 | Sekundärglaukom bei unterschiedlicher Tumorprominenz..... | 39 |
| 4.6.2 | Sekundärglaukom bei weiteren klinischen Variablen | 41 |
| 4.6.3 | Multivariate Cox-Regression | 41 |
| 4.7 | Antiglaukomatöse Therapie bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraumes... | 42 |
| 4.8 | Funktionelle Ergebnisse bei Patienten mit Sekundärglaukom | 43 |
| 5 | DISKUSSION | 45 |
| 5.1 | Patientenkollektiv..... | 45 |
| 5.2 | Tumorparameter vor Bestrahlung..... | 46 |
| 5.3 | Sekundärglaukom im Nachbeobachtungszeitraum..... | 47 |
| 5.4 | Das Sekundärglaukom unter Berücksichtigung unterschiedlicher Tumor- parameter..... | 51 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 5.5 | Antiglaukomatöse Therapie und funktionelle Ergebnisse am Ende des Nachbeobachtungszeitraumes..... | 53 |
| 5.6 | Limitationen der Studie und Ausblick | 54 |
| 6 | ZUSAMMENFASSUNG..... | 55 |
| | LITERATURVERZEICHNIS..... | 56 |
| | ABBILDUNGSVERZEICHNIS | 64 |
| | TABELLENVERZEICHNIS..... | 65 |
| | DANKSAGUNG..... | 66 |
| | EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG | 67 |

1 EINLEITUNG

Diese Arbeit untersucht die Entstehung eines Sekundärglaukoms nach Durchführung einer Strahlentherapie mit dem robotergestützten radiochirurgischen System CyberKnife® (Accuray, USA) (RRC) oder einer Brachytherapie mit einem Ruthenium-106 beschichteten Applikator (BT) bei Aderhautmelanomen. Hinführend zur Fragestellung erfolgt ein Überblick über das Aderhautmelanom mit seinen Behandlungsoptionen und über das Sekundärglaukom als Therapiekomplication.

1.1 Das Aderhautmelanom

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Das Aderhautmelanom ist der häufigste primär maligne intraokulare Tumor des Erwachsenen. Die jährliche Inzidenz liegt in den USA, Europa und Australien bei 2-8 Fällen auf 1 Million Einwohner und blieb in den letzten Jahrzehnten stabil. [1-6] Aderhautmelanome haben ihren Ursprung in pluripotenten Melanozyten, die der Neuralleiste entstammen und sind folglich neuroektodermaler Herkunft. [7]

Melanome der Uvea (zu Deutsch Gefäßhaut), welche sich aus Aderhaut, Iris und Ziliarkörper zusammensetzt, stellen die häufigsten nichtkutanen Melanome des Menschen dar. Sie sind zu 90 Prozent in der Aderhaut lokalisiert, die restlichen 10 Prozent verteilen sich auf Iris und Ziliarkörper. [6, 8, 9] In Hinsicht auf alle klinischen, histopathologischen und molekulargenetischen Gesichtspunkte ist das Aderhautmelanom dabei allerdings vom malignen Melanom der Haut abzugrenzen und stellt somit eine eigene Tumorentität dar. [10]

Das Aderhautmelanom ist eine Erkrankung des älteren Menschen. Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung liegt um das 60. Lebensjahr. [1, 11] Kinder und Jugendliche bis 20 Jahren sind mit einem Anteil von 0,8 Prozent an allen Aderhautmelanompatienten äußerst selten betroffen. [12] Das männliche Geschlecht ist häufiger betroffen als das weibliche. [3, 4, 11] Als mögliche Ursachen werden eine vermehrte Sonnenlichtexposition sowie berufliche Exposition in Betracht gezogen. [3] Singh et al. [11] berichteten etwa über eine statistisch signifikante Differenz zwischen den Geschlechtern, die 5,8 männliche und 4,4 weibliche Erkrankte pro 1 Million Menschen umfasste. Das Aderhautmelanom tritt meist einseitig auf, ein beidseitiger Befall ist als Rarität zu betrachten. [13]

Melanome der Aderhaut können sich sowohl de novo als auch aus lange vorbestehenden uvealen Nävi entwickeln. [14] Die Entartungswahrscheinlichkeit eines nichtsymptomatischen Nävus ist allerdings gering und liegt bei 1:5.000-15.000. [15]

Die genaue Ätiologie des Aderhautmelanoms konnte bisher noch nicht vollständig geklärt werden. Jedoch sind diverse Risikofaktoren, darunter genetische und umweltbedingte Aspekte, bekannt. [15, 16]

Die ethnische Zugehörigkeit scheint dabei der wichtigste Faktor zu sein. [16] Von einem Aderhautmelanom sind mit 98 Prozent fast ausschließlich Menschen weißer Hautfarbe betroffen, bei dunkelhäutigen oder asiatischen Menschen wird es äußerst selten beobachtet. [6, 11, 17] Risikofaktoren stellen zudem der Besitz einer blonden oder rötlichen Haarfarbe sowie eine blaue oder gräuliche Augenfarbe dar. [18]

Aderhautmelanome treten sporadisch auf. Es gibt allerdings Hinweise auf eine mögliche vererbte Prädisposition beim familiären Aderhautmelanom, dem Aderhautmelanom bei jungen Patienten oder bei multifokalem bzw. bilateralem Auftreten. [19]

Ein Zusammenhang mit vermehrter UV-Exposition, wie er beim Malignen Melanom der Haut vorkommt, wird beim Aderhautmelanom kontrovers diskutiert. [4, 18, 20, 21]

Für eine Reihe von angeborenen okulären Veränderungen ist ein gehäuftes Auftreten von Aderhautmelanomen beschrieben. Dazu zählen die kongenitale okuläre Melanose, die Neurofibromatose Typ I, das familiäre dysplastische Nävussyndrom sowie die okulodermale Melanozytose. [7, 14]

1.1.2 Symptomatik und Diagnostik

Das Aderhautmelanom bleibt häufig lange asymptomatisch und wird zufällig bei einer Routineuntersuchung des Augenhintergrunds entdeckt. In den anderen Fällen bestimmt die Lokalisation des Melanoms in der Regel die Symptomatik und den Diagnosezeitpunkt. Je näher der Tumor an der Fovea liegt, desto eher macht er sich frühzeitig durch Sehstörungen und Gesichtsfeldausfälle bemerkbar. Tumore, die weiter anterior im Bereich des Ziliarkörpers lokalisiert sind, werden meist später aufgrund eines Einwachsens in die optische Achse oder einer Verschiebung der Linse symptomatisch. [15, 22, 23]

Eine Kombination diverser Untersuchungsmethoden führt zur Diagnosestellung eines Aderhautmelanoms. [15]

Die wichtigste Maßnahme stellt die indirekte binokulare Ophthalmoskopie in Mydriasis dar, bei deren Durchführung spezialisierten Ophthalmologen anhand der klinischen Erscheinung in den meisten Fällen bereits die Diagnosestellung gelingt. [24] Das typische ophthalmoskopische Bild des Aderhautmelanoms ist eine rundliche, prominente Vorwölbung am

Augenhintergrund mit höckeriger Oberfläche. [22] Der Pigmentgehalt des Tumors ist uneinheitlich und reicht von tief schwarzen bis hin zu scheinbar gänzlich amelanotischen Tumoren. [25] Auf der Oberfläche finden sich häufig Ablagerungen von orangefarbenem Pigment, welche Lipofuszin darstellen. Pathognomonisch ist die sog. Kragenknopfform, bei der Tumorteile die Bruch-Membran durchdringen und subretinal wachsen. Tumoren können eine seröse Begleitablato zeigen. [22] Ein eigenes Gefäßsystem ist typisch, aber bei pigmentierten Tumoren zumeist nur mittels Ultraschall darstellbar. [15]

Zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose wird im Anschluss an die Ophthalmoskopie in der Regel eine standardisierte Ultraschalluntersuchung des Bulbus durchgeführt. Mittels A- und B-Bild wird die Ausdehnung des Tumors, darunter die Prominenz (Tumorthöhe senkrecht zur Sklera in Richtung des Glaskörpers) sowie der maximale longitudinale und transversale Durchmesser und die Reflektivität (Binnenecho) bestimmt. Ein niedrigreflektives Verhalten im A-Bild ist typisch für das Aderhautmelanom. Die Vaskularisierung und das Vorliegen einer Begleitablato werden ebenfalls überprüft.

Zusätzlich wird in der Regel eine Fundusphotographie durchgeführt, um für spätere Kontrollen ein Vergleichsbild zur Verfügung haben. [26] Die Fluoreszein- bzw. Indocyanningrün-Angiografie kann zur Darstellung tumoreigener Gefäße erfolgen. [14] Das MRT eignet sich ergänzend zum Ultraschallbild für den Nachweis eines extraokularen Wachstums. [24]

Eine Besonderheit des Aderhautmelanoms im Gegensatz zu anderen Tumoren ist, dass die Diagnose in der Regel nicht zytologisch oder histopathologisch gesichert wird. [26] Trotzdem ist die Diagnosesicherheit beim Aderhautmelanom hoch. In einer Studie der COMS-Gruppe von 1998 konnte die Verdachtsdiagnose nach durchgeführter Enukleation in 99,7 Prozent der Fälle histopathologisch bestätigt werden. [27]

1.1.3 Klassifikation

1.1.3.1 TNM-Klassifikation

Das *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) entwickelte ein einheitliches TNM-Klassifikationssystem für Aderhautmelanome, das aktuell in der siebten Fassung vorliegt. Es dient der Behandlungsplanung und der Einschätzung der Prognose. [28]

Das T-Stadium beschreibt die Ausdehnung des Primärtumors und wird aus der Tumorprominenz sowie dem größten basalen Tumordurchmesser errechnet. Die vier unterschiedlichen Kategorien (1-4) werden in [Tabelle 1](#) dargestellt. [28, 29]

Tumorprominenz [mm]

| | | | | | | | |
|-----------|-------|---------|---------|----------|-----------|-----------|------|
| > 15 | | | | | 4 | 4 | 4 |
| 12,1-15,0 | | | | 3 | 3 | 4 | 4 |
| 9,1-12,0 | | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 4 |
| 6,1-9,0 | 2 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 4 |
| 3,1-6,0 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 3 | 4 |
| ≤ 3,0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 4 |
| | ≤ 3,0 | 3,1-6,0 | 6,1-9,0 | 9,1-12,0 | 12,1-15,0 | 15,1-18,0 | > 18 |

Größter basaler Tumordurchmesser [mm]

Tabelle 1. T-Stadium der TNM-Klassifikation der AJCC, 7. Ausgabe (2010)

Die Klassifikationen N0 bzw. N1 stehen für das Fehlen bzw. dem Vorliegen einer regionalen Lymphknotenmetastasierung – für das Auge die ipsilateralen präaurikulären, submandibulären und zervikalen Lymphknotenstationen. Die Klassifikationen M0 bzw. M1 zeigen das Fehlen bzw. den Nachweis einer Fernmetastasierung an. [29]

1.1.3.2 Callender-Klassifikation

Die erste systematische Charakterisierung der Zytologie von Aderhautmelanomen nahm Callender im Jahr 1931 vor. McLean modifizierte 1983 die Callender-Klassifikation und unterteilte die Aderhautmelanome in drei Kategorien: Spindelzell-Melanome, gemischtzellige und epitheloidzellhaltige Melanome. Diese Einteilung besitzt bis heute allgemeine Gültigkeit. [25, 30]

1.1.4 Verlauf und Prognose

Die Folgen einer Diagnosestellung können für den einzelnen Patienten einen unterschiedlich gravierenden Ausgang nehmen. Ein Aderhautmelanom kann im günstigsten Fall unter Anwendung lokaler Therapiemaßnahmen geheilt werden. Das Auftreten von inkurablen Metastasen ist jedoch mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden. [31]

Zu den klinischen Merkmalen, die mit einer schlechten Prognose assoziiert sind, zählen: hohes Alter und männliches Geschlecht, große Tumorausdehnung, Iris-Ziliarkörper-Beteiligung, extrasklerales Wachstum und fortgeschrittenes TNM-Stadium. [32, 33]

Verglichen mit Aderhautmelanomen, die in die Kategorie T1 der TNM-Klassifikation der AJCC fallen, ist die Metastasierungs- und Sterbensrate dreimal so hoch für die Kategorie T2, neun- bis zehnmal so hoch für T3 und weitaus höher für T4. [34]

Prognostisch negativ zu wertende histopathologische Merkmale sind ein hoher Anteil an epitheloiden Zellen, eine hohe Mitoseaktivität und Vaskularisierung sowie bestimmte Mutationen des Zellgenoms. Dabei sind insbesondere die Monosomie 3 zu nennen, die Verdopplung der Chromosomen 1q, 6p, 8q sowie ein Verlust der Chromosomen 1p und 6q, 8p und 9p. [32, 33, 35, 36]

Die Metastasierung erfolgt aufgrund eines fehlenden lymphatischen Abflusses des Augapfels primär hämatogen und tritt ungeachtet einer vorangehenden Enukleation oder Radiotherapie bei annähernd 50 Prozent der Patienten im Verlauf auf. [36, 37]

Die Leber ist bei den meisten Patienten als Erstes und insgesamt weitaus am häufigsten von Metastasen betroffen. Weitere mögliche Lokalisationen sind in absteigender Reihenfolge die Lunge, subkutanes Gewebe, Knochen und Gehirn. [31, 38]

Um frühzeitig eine Metastasierung erkennen zu können, sollte halbjährlich eine Ultraschalluntersuchung der Leber sowie eine Blutabnahme mit Bestimmung der leberspezifischen Parameter stattfinden. [39, 40] Zudem zeigte sich der serologische Marker MIA (*melanoma-inhibitory activity*) als geeignet für das Monitoring von Metastasen. [41]

Das Aderhautmelanom verursacht die meisten Todesfälle im Fachgebiet der Ophthalmologie. [42] Die relative 5-Jahres-Mortalität des Aderhautmelanoms liegt je nach Studie bei 20 bis 30 Prozent, die relative 10-Jahres-Mortalität bei etwa 30 bis 40 Prozent. [43-46] Bei Vorliegen von Metastasen sinkt die zu erwartende durchschnittliche Überlebenszeit auf unter sechs Monate. [31, 44]

1.1.5 Therapiemöglichkeiten

1.1.5.1 Überblick

In diversen Studien konnte gezeigt werden, dass das Langzeitüberleben der Patienten unabhängig von der Therapie des Tumors ist. Eine Enukleation verbessert demnach die Überlebenswahrscheinlichkeit des Patienten nicht, im Vergleich zu einer bulbuserhaltenden Therapie. [47-49] Demnach konnten die Fortschritte, die in der Therapie des Aderhautmelanoms gemacht wurden, nicht zu einer Zunahme der Überlebensraten führen. [45]

Man geht heute davon aus, dass eine Metastasierung häufig schon Jahre vor der Therapie stattgefunden hat – zu einem Zeitpunkt, an dem der Tumor noch zu klein ist, um Symptome hervorzurufen – und die Art der Therapie dieses Risiko nicht reduzieren kann. [50, 51]

Für das Aderhautmelanom steht eine Auswahl unterschiedlicher Therapien in kurativer Intention zur Verfügung. Neben der Enukleation des betroffenen Auges kommen eine chirurgische Resektion des Tumors, eine laserinduzierte Thermotherapie oder eine Bestrahlung in Betracht. [52, 53]

Bei der Durchführung einer bulbuserhaltenden Therapie stellt die Zerstörung des Tumorgewebes das primäre Behandlungsziel dar. Zweitrangig ist der Erhalt bzw. die Wiederherstellung der Sehkraft. [54]

Die Wahl der individuell optimalen Behandlung erfolgt unter Beachtung vieler Faktoren. Dabei zu nennen sind insbesondere die Tumorausdehnung, die Lokalisation, die Tumoraktivität, die Visusprognose des betroffenen Auges, der Status des Partnerauges sowie Allgemeinzustand und Wunsch des Patienten. [55, 56] Darüber hinaus müssen die Verfügbarkeit der jeweiligen Therapie und die Erfahrung des behandelnden Arztes berücksichtigt werden. [52]

Die *Enukleation* ist die älteste Therapieform und wird heute nur noch bei sehr großen Tumoren, bei extraskleralem Wachstum sowie bei rings um den Sehnerv wachsenden Aderhautmelanomen als Primärtherapie durchgeführt, insbesondere wenn es bereits zu einem irreversiblen Verlust der Sehkraft gekommen ist. [28, 56]

Eine *lokale Tumorsektion* kann transskleral oder im Rahmen einer pars-plana-Vitrektomie durchgeführt werden. Aufgrund der Tumervaskularisation muss der Eingriff in systemischer Hypothermie und Hypotonie sowie mit hohem intraokularem Druck durchgeführt werden und unterliegt durch die damit verbundene hohe Belastung für den Patienten strengsten Auswahlkriterien. [10, 57]

Bei der *transpupillären Thermotherapie (TTT)* erzeugt ein Diodenlaser eine Hyperthermie. Sie ist geeignet für Tumoren bis zu einer Prominenz von 3 mm, die am hinteren Pol liegen und keine Begleitablätio aufweisen. Da eine erhöhte Rate an Rezidiven beschrieben wurde, wird die TTT vorwiegend als adjuvante Behandlungsmöglichkeit eingesetzt. [15, 57]

Die *Strahlentherapie* besitzt den höchsten Stellenwert in der Behandlung des Aderhautmelanoms. Sie wird in den meisten Fällen eingesetzt und kann als Standardtherapieform bezeichnet werden. [15, 28]

Die ionisierenden Strahlen, die bei der Behandlung appliziert werden, bremsen die mitotische Aktivität der Tumorzellen und lösen eine Tumorzellnekrose aus. Die relative Strahlenresistenz von melanotischen Tumoren auf der einen Seite und die hohe Strahlensensibilität des Auges

auf der anderen Seite – darunter vor allem der Netzhaut, des Sehnervs, der Aderhaut, sowie von Linse und Cornea – lassen eine Großraumbestrahlung des Bulbus nicht zu. [58] Folglich muss die Bestrahlung mit einer hohen Tumordosis bei gleichzeitig weitgehender Schonung der radiosensiblen Strukturen erfolgen. [10] Dennoch sind radiogen bedingte Gewebeschäden sowie Nebenwirkungen bei der Anwendung dieser Therapieform stets zu bedenken. [59]

Mögliche Bestrahlungsmodalitäten sind die Brachytherapie mit verschiedenen Isotopen, die externe Strahlentherapie mit Photonen sowie die stereotaktische Radiochirurgie mit dem CyberKnife, dem Leksell Gamma Knife® oder einem Linearbeschleuniger (LINAC). [14]

An der Augenklinik der LMU München wird die Brachytherapie mit Ruthenium-106-Applikatoren seit Jahrzehnten in Kooperation mit der Klinik für Strahlentherapie angewandt. Seit dem Jahr 2005 wird darüber hinaus die robotergestützte Radiochirurgie in Kooperation mit dem *Europäischen CyberKnife Zentrum München-Großhadern* angeboten sowie die Protonentherapie in Kooperation mit der Charité Berlin.

1.1.5.2 Brachytherapie mit dem Ruthenium-106-Applikator

Der Begriff *Brachytherapie* leitet sich vom griechischen Begriff *brachys* (zu Deutsch nah/kurz) ab und steht für eine Strahlentherapie mit direktem Kontakt zum Zielgewebe. Die Strahlenquelle wird dabei begriffsgemäß innerhalb oder in nächster Nähe des zu bestrahlenden Bereichs positioniert. [60] Die quadratische Abnahme der Strahlenenergie mit zunehmender Entfernung von der Quelle erlaubt eine hochdosierte Bestrahlung bei weitgehender Schonung der umgebenden Strukturen. [58]

Die Brachytherapie stellt die von den meisten spezialisierten Zentren am häufigsten angewandte Form der Tumorbestrahlung dar und wird über einen Applikator mit radioaktiver Beschichtung realisiert. In Europa werden überwiegend Ruthenium-106-Applikatoren verwendet, die 1966 durch Lommatzsch und Vollmar in die ophthalmologische Brachytherapie eingeführt wurden. In den USA kommen hingegen vorwiegend Jod-125-Strahler zum Einsatz. [10, 58, 61] Darüber hinaus können auch die Isotope Palladium-103, Kobalt-60 und Iridium-192 verwendet werden. Der Unterschied liegt in den strahlenphysikalischen Eigenschaften und der biologischen Wirksamkeit. [53, 58]

Der kalottenförmige Strahlenträger wird operativ episkleral über der Tumorbasis des betroffenen Auges fixiert und ermöglicht so eine selektive Ausrichtung des Strahlenfeldes. Die 0,1 mm dicke Schicht aus Silber an der konkaven Seite ist für die emittierte Betastrahlung nahezu gänzlich durchlässig, während die Rückseite aus 1 mm Silber sie absorbiert. Die Strahlendosis wird in der Regel so gewählt, dass die Tumorspitze mit 100 Gy bestrahlt wird. [50, 58] Die Liegedauer der Plombe beträgt, abhängig von Tumorgröße und Dosisleistung des

Applikators, zwischen zwei und sieben Tagen. Sobald die erforderliche Strahlendosis verabreicht worden ist, wird der Applikator in einer zweiten Sitzung wieder entfernt. [53, 62]

Die vom Ruthenium-106-Applikator erzeugte maximale Energie von 3,53 MeV ist im Gewebe nach ca. 6 mm auf 10 Prozent des Ausgangswertes abgefallen. [50] Dies bedingt einen eingeschränkten möglichen Einsatz der Plombe.

Bei Einsatz in unmittelbarer Nähe der Makula und des Sehnervs muss mit erheblichen Schäden durch Entstehung einer radiogenen Makulo- und Optikopathie gerechnet werden. [63] Zudem gestaltet sich die Positionierung des Applikators in dieser Lage technisch schwierig. [64]

Die Indikation einer Brachytherapie mit Ruthenium-106 liegt typischerweise bei Tumoren mit einer Prominenz von bis zu 6 mm, einer Tumorbasis von kleiner 19 mm sowie einer Distanz zur Makula und Sehnervenkopf von über 3 mm. [53, 65]

1.1.5.3 Robotergestützte Radiochirurgie mittels CyberKnife

Der Begriff Radiochirurgie beschreibt eine einzeitige Applikation einer hohen Strahlendosis in einem genau definierten, chirurgisch unzugänglichen Zielvolumen. Stereotaktische Lokalisations- und Positionssysteme erlauben die dafür notwendige geometrische Präzision. [58, 66]

Das CyberKnife-System des US-amerikanischen Herstellers Accuray ist eine Weiterentwicklung des Gamma Knife durch den amerikanischen Neurochirurgen Adler. Das Kernstück der Anlage ist ein kompakter Photonenstrahler, der an einem sechsgelenkigen Roboterarm montiert ist. Ergänzend ist es mit einer Technik zur Registrierung von Tumor- und Patientenbewegungen mittels Röntgen- und Infrarotkameras ausgestattet. So kann eine kontinuierliche unter Bestrahlung ablaufende Lagerungskorrektur durchgeführt werden. Dies macht die beim Gamma Knife notwendige und für den Patienten belastende invasive Kopffixierung mittels stereotaktischem Rahmen überflüssig. [67, 68] Pro Tumor wird eine Strahlendosis von 18-22 Gy zur 70% Isodoses-Linie appliziert, abhängig von Größe und Lage der Läsion. Die Bestrahlung erfolgt einzeitig und wird in Retrobulbäranästhesie durchgeführt. [65]

Der Einsatz der Radiochirurgie wird im Gegensatz zur Brachytherapie nicht durch bestimmte Tumorkriterien eingeschränkt. Die CyberKnife-Radiochirurgie kommt vorwiegend bei Tumoren zum Einsatz, die aufgrund der Größe oder Lage nicht für eine Brachytherapie infrage kommen. Ferner kann eine Behandlung mit dem CyberKnife auf Wunsch anstelle einer Brachytherapie – wodurch die für den Patienten oftmals belastende operative Implantation

und Explantation des Applikators entfällt – oder einer primären Enukleation durchgeführt werden. [65, 69, 70]

1.2 Das Sekundärglaukom

Alle Formen der Strahlentherapie bergen trotz guter lokaler Tumorkontrolle das Risiko radiogener Schäden, die die Funktion des Auges beeinträchtigen. [58] Das Sekundärglaukom ist vor der strahleninduzierten Katarakt und der Strahlenretino- sowie -optikopathie die häufigste Spätkomplikation einer Aderhautmelanombestrahlung. [65, 71]

1.2.1 Begriffsdefinition

Der Begriff Sekundärglaukom bezeichnet jedwede sekundär bedingte, d.h. infolge einer okulären oder systemischen (Vor-)Erkrankung auftretende intraokulare Drucksteigerung mit oder ohne glaukomatösen Sehnervschäden. [72, 73]

1.2.2 Pathomechanismus

Beim Sekundärglaukom, das nach Radiotherapie eines Aderhautmelanoms auftritt, handelt es sich in den meisten Fällen um ein Neovaskularisationsglaukom. [74, 75]

Das Auge – insbesondere Netzhaut, Aderhaut und Sehnerv – reagiert generell sensibel auf eine Bestrahlung. Schäden des intraokularen Kapillarsystems, die die Durchblutung beeinträchtigen, können die Folge sein. [58, 76] Diese strahleninduzierte Retinopathie bewirkt durch Ischämie die Bildung von vaskulärem Endothelwachstumsfaktor (VEGF), der eine Zunahme der Angiogenese initiiert. Infolgedessen kann es zu einer Gefäßproliferation im hinteren Augensegment sowie im Bereich der Iris kommen. Die dort lokalisierte Bildung einer Membran aus Gefäßen und Bindegewebe bezeichnet man als Rubeosis iridis. Durch eine flächige Verwachsung der Irisbasis mit dem Trabekelwerk und der peripheren Hornhaut kommt es zu Abflussbehinderungen. [72, 73]

Durch diesen Mechanismus können die strahlenbedingten Schäden an der Mikrozirkulation der Netzhaut und des Sehnervs zum Hauptproblem der Augenerkrankung werden, obwohl die Behandlung des Tumorleidens erfolgreich verlief. [58]

In selteneren Fällen kann der Auslöser eines strahlenbedingten Sekundärglaukoms anstelle einer Neovaskularisation eine intraokulare Blutung, der Zerfall einer großen Tumormenge oder eine direkte Schädigung des Ziliarkörpers sein. [74, 75]

1.2.3 Symptomatik, Diagnostik und Therapie

Das Auftreten eines Sekundärglaukoms ist für den betroffenen Patienten meist schmerzlos. Gemessen wird der Intraokulardruck mittels Applanationstonometrie nach Goldmann und beträgt physiologisch zwischen 10 und 21 mmHg. Typische klinische Zeichen beim Neovaskularisationsglaukom stellen eine sichtbare Gefäßproliferation der Iris und des Kammerwinkels dar. [73] Funduskopisch kann sich eine Strahlenretinopathie zeigen. [74]

Zur symptomatischen Therapie des erhöhten Intraokulardrucks werden lokal zu applizierende Medikamente zur Drucksenkung eingesetzt, vorzugsweise diejenigen, die die Kammerwasserproduktion hemmen (Betablocker, Alpha-2-Agonisten, Carboanhydrasehemmer). Bei sehr hohen Augeninnendruckwerten wird eine systemische Therapie mit Acetazolamid oder Mannitol durchgeführt. In der operativen Therapie gilt die Zyklophotoakoagulation, eine Verödung des Ziliarkörpers, als Methode der Wahl. [73, 77] Aber auch klassische filtrierende Glaukom-chirurgische Eingriffe sind möglich (TET).

1.2.4 Auswirkungen auf den Patienten

Trotz diverser Behandlungsmöglichkeiten hat das Sekundärglaukom bei Aderhautmelanompatienten eine infauste Prognose mit weitreichenden Folgen für den langfristigen Erhalt der Sehkraft. Es stellt gemeinsam mit dem Tumorrezidiv die häufigste Indikation für eine sekundäre Enukleation dar. [78-80] Darüber hinaus wirkt sich ein Sekundärglaukom auf die Lebensqualität des Patienten aus. Die Prävention eines Sekundärglaukoms hat daher einen wichtigen Stellenwert für das Sozialleben und die Vitalität des Patienten. [81]

Es ist folglich von großer Bedeutung für die Langzeitprognose, eine individuell optimale Therapie zu wählen, die neben guter Tumorkontrolle auch ein möglichst geringes Risiko der Sekundärglaukomentwicklung aufweist. [74]

2 ZIELSETZUNG DER ARBEIT

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung der Häufigkeit eines Sekundärglaukoms mit Erfassung der gewählten Therapieform im klinischen Verlauf nach Bestrahlung mit dem robotergestützten radiochirurgischen System CyberKnife des Herstellers Accuray (RRC) und der Brachytherapie mit der Ruthenium-106-Plombe (BT) bei Aderhautmelanompatienten. Dadurch soll das Risiko eines Sekundärglaukoms charakterisiert und im Hinblick auf die beiden Bestrahlungsoptionen evaluiert werden. Geprüft werden sollen in diesem Zusammenhang insbesondere die Sekundärglaukomraten bei Tumoren mit einer Dicke bis zu 6 mm, da grundsätzlich nur diese für beide Bestrahlungsmethoden in Frage kommen. Klinische Tumorparameter werden dabei aufgrund unterschiedlich günstiger Voraussetzungen bei den beiden Therapiegruppen berücksichtigt.

Für diese Fragestellung wurden die Daten der Aderhautmelanompatienten analysiert, die sich in den Jahren von 2007 bis 2013 in der Ambulanz für intraokulare Tumore der Augenklinik der LMU München vorstellten und mit dem CyberKnife oder einem Ruthenium-106-Applikator behandelt worden waren.

3 PATIENTEN UND METHODIK

3.1 Patienten

Für die vorliegende retrospektive Analyse wurden Daten aller Aderhautmelanompatienten gesammelt, welche im Zeitraum von Januar 2007 bis Dezember 2013 in der Ambulanz für intraokulare Tumore der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München einen Untersuchungstermin wahrnahmen.

In das ausgewertete Kollektiv eingeschlossen wurden all jene Personen, die im Zuge ihrer Grunderkrankung ab dem 01.01.2004 erfolgreich einer Bestrahlung mittels des stereotaktischen radiochirurgischen Verfahrens CyberKnife (RRC) oder der Brachytherapie unter Verwendung der Ruthenium-106-Plombe (BT) zugeführt wurden und danach mindestens sechs Monate lang Nachuntersuchungstermine wahrnahmen. Patienten mit einem weiter in der Vergangenheit liegendem Behandlungsdatum wurden aufgrund schlechter Datenverfügbarkeit nicht in die Studie eingeschlossen.

Als Ausschlusskriterien galten

- eine vorbekannte Glaukomerkrankung oder erhöhte Augeninnendruckwerte vor Bestrahlung sowie
- eine Vor- oder Mehrfachbehandlung des Aderhautmelanoms.

Auf diese Weise wurde das untersuchte Kollektiv auf 268 Patienten begrenzt. Davon waren 168 Patienten der RRC-Gruppe zugehörig, 100 Patienten der BT-Gruppe.

3.2 Erhebung und Sammlung der Daten

Die erhobenen Daten entstammen den papierbasierten und elektronischen Krankenakten sowie den Ultraschallbefunden der Augenklinik. Die Sammlung erfolgte mit verschlüsselter Patientenidentität in einer eigens dafür vorgesehenen Tabelle, die mit dem Programm Excel 2003® (Microsoft Corporation) erstellt wurde.

Erfasst wurden dabei an allgemeinen Daten zum Patienten: Geschlecht, Geburtsdatum, Seite des betroffenen Auges, Tag der Erstdiagnose, Therapieart und -datum sowie Visus und Tensio bei der letzten Kontrolluntersuchung vor durchgeführter Bestrahlung.

Aus dem Ultraschallbefund stammen Angaben zur Tumorlokalisation (peripher/mittelperipher/posterior), Iris-Ziliarkörper-Beteiligung (ja/nein), Tumorprominenz [mm], longitudinaler und transversaler Tumordurchmesser [mm] und Tumorreflektivität [%].

Nach erfolgter Bestrahlung wurden die Patienten in regelmäßigen Abständen zur Durchführung von Kontrolluntersuchungen in die Ambulanz einbestellt. Direkt nach Bestrahlung erfolgten die Kontrollen engmaschig in 3 Monats-Intervallen, die im Verlauf auf 6 bzw. 12 Monats-Intervalle ausgedehnt wurden.

Analysiert wurden im Nachbeobachtungszeitraum das Auftreten einer Strahlenretinopathie sowie einer Neovaskularisation der Iris, Intraokulardruckerhöhungen über 21 mmHg mit Angabe des Zeitpunktes der ersten Feststellung, der Beginn einer antiglaukomatösen Therapie sowie die Durchführung von Laser- und operativen drucksenkenden Eingriffen im Nachbeobachtungszeitraum, Vermerk einer schmerzlosen Amaurose (vollständige Blindheit), durchgeführte Enukleationen und der Visus am Tag des letzten Besuchs.

3.3 Definition eines Sekundärglaukoms

Basierend auf der Erfüllung eines der drei folgenden Kriterien ([Tabelle 2](#)) im Nachbeobachtungszeitraum wurde von einem Sekundärglaukom beim betreffenden Patienten ausgegangen:

| Kriterien zur Definition eines Sekundärglaukoms |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - eine Augeninnendruckerhöhung über 21 mmHg mit unmittelbarer therapeutischer Konsequenz* - eine Augeninnendruckerhöhung über 21 mmHg mit Vermerk eines Therapieverzichtes aufgrund einer schmerzlosen Amaurose - Vorstellung eines Patienten mit einer laufenden Glaukommedikation, die ex domo angesetzt wurde |
| <p>* Unter unmittelbarer therapeutischer Konsequenz wurde die Durchführung bzw. der Beginn einer glaukomspezifischen Therapie am selbigen Tage oder die Enukleation im Zeitraum von 2 Wochen nach Tensioanstieg verstanden.</p> |

Tabelle 2. Kriterien zur Definition eines Sekundärglaukoms in dieser Arbeit

3.4 Statistik

Die statistischen Analysen wurden mit dem Programm IBM SPSS Statistics 22® des Herstellers IBM durchgeführt.

An Methoden aus der deskriptiven Statistik wurden eingesetzt: das arithmetische Mittel mit Angabe der Standardabweichung und der Median. Für die grafische Darstellung der Anzahl von Beobachtungen wurden Kreis- und Balkendiagramme verwendet. Bei metrisch skalierten Daten kamen Histogramme zum Einsatz. Boxplots wurden zur Visualisierung von Lage und Streuung der Daten herangezogen.

Zur Prüfung der statistischen Signifikanz von Lageunterschieden wurde bei zwei unverbundenen Stichproben der Mann-Whitney-U-Test herangezogen. Der Chi-Quadrat-Test und der Pearson-Korrelationskoeffizient wurden zur Untersuchung der statistischen Signifikanz von Zusammenhängen durchgeführt.

Für die Bestimmung der Sekundärglaukomraten wurde das Verfahren von Kaplan-Meier gewählt. Es erlaubt die Berechnung der Wahrscheinlichkeit des Eintritts eines Ereignisses bei einem Patienten trotz Zensierung für jedes Zeitintervall. Der Log-Rang-Test wurde in der Überlebenszeitanalyse für Gruppenvergleiche herangezogen. [82, 83]

Für die gleichzeitige Untersuchung verschiedener Einflussvariablen auf die Entwicklung eines Sekundärglaukoms wurde die multivariate Cox-Regressionsanalyse verwendet. Das Cox-Modell erlaubt die Untersuchung des Einflusses von erklärenden Variablen auf die ereignisfreie Zeit. Adjustierte Hazard-Ratios sind dabei das Maß für die Stärke des Zusammenhangs. [84]

Von Signifikanz wird ab einem p -Wert von $< 0,05$ gesprochen.

4 ERGEBNISSE

4.1 Patientengut aus der Aderhautmelanomambulanz 2007-2013

Für die vorliegende Arbeit wurden die Daten aller Aderhautmelanompatienten gesammelt, welche sich im Zeitraum zwischen 2007 und 2013 in der Aderhautmelanomambulanz vorstellten und im Zuge ihrer Grunderkrankung jemals mittels Strahlentherapie behandelt wurden. Die folgende Grafik ([Abbildung 1](#)) zeigt die Verteilung der verschiedenen durchgeführten Bestrahlungsarten bei diesen Patienten. Unter die Kategorie „Sonstige“ fielen alle Patienten, die eine Mehrfach- oder Kombinationsbehandlung erhielten.

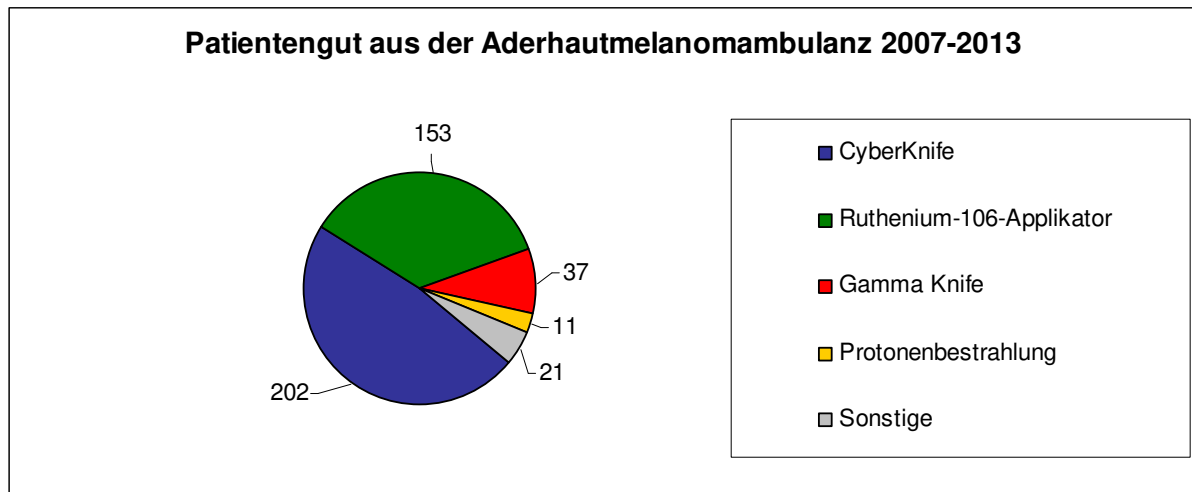


Abbildung 1. Patientengut mit durchgeführter Strahlentherapie aus der Aderhautmelanomambulanz der Jahre 2007-2013

In [Tabelle 3](#) ist das Patientengut der Kategorie „Sonstige“ aufgeschlüsselt.

| Sonstige (Mehrfach- und Kombinationsbehandlungen) | Patientenzahl |
|---|---------------|
| CyberKnife 2-fach | 4 |
| CyberKnife + Ruthenium-106 | 3 |
| CyberKnife + Gamma Knife | 3 |
| CyberKnife + TTT | 1 |
| CyberKnife + Resektion | 1 |
| Ruthenium-106 2-fach | 1 |
| Ruthenium-106 3-fach | 2 |
| Ruthenium-106 + Gamma Knife | 1 |
| Protonen + Ruthenium-106 | 1 |
| Protonen + Resektion | 1 |
| Protonen + TTT + Resektion | 1 |
| Gamma Knife 2-fach | 1 |
| Gamma Knife + Resektion | 1 |
| Gesamt | 21 |

Tabelle 3. Patientengut der Kategorie „Sonstige“

Die beiden weitaus größten Gruppen des gesamten Patientengutes stellen die monotherapeutisch mit dem CyberKnife (202 Patienten) und dem Ruthenium-106-Applikator (153 Patienten) behandelten Patienten dar. Sie zählen gemeinsam 355 Patienten und repräsentieren 83,7 % des einer Strahlentherapie unterzogenen Patientengutes der Ambulanz in den Jahren 2007-2013.

Von den 202 mit dem CyberKnife behandelten Patienten erfüllten 168 die Einschlusskriterien, von den 153 mittels Ruthenium-106-Plombe behandelten Patienten waren es 100.

Die Patientengruppe, die mit der CyberKnife-Radiochirurgie behandelt wurde, wird nachfolgend mit RRC bezeichnet. Die Patienten, die mit dem Ruthenium-106-Applikator bestrahlt wurden, werden mit BT abgekürzt.

4.2 Basisdaten des untersuchten Patientenkollektivs

Tabelle 4 gibt Information über die Basisdaten des analysierten Patientenkollektivs.

| | | RRC | BT |
|---|---------|--|--|
| Patientenzahl | | 168 | 100 |
| Alter bei Diagnosestellung [Jahre] | | Ø 60,8 ± 14,4 Min. 20; Max. 90 Median 62,5 | Ø 66,4 ± 12,2 Min. 35; Max. 86 Median 68,0 |
| Weiblich : Männlich | | 128 : 140 (47,8 % : 52,2 %) | 57 : 43 (57,0 % : 43,0 %) |
| Rechtes Auge : Linkes Auge | | 84 : 84 (50,0 % : 50,0 %) | 53 : 47 (53,0 % : 47,0 %) |
| Nachbeobachtungszeitraum [Monate] | | Ø 28,9 ± 17,0 Min. 6; Max. 90 Median 25,5 | Ø 39,8 ± 24,7 Min. 6; Max. 108 Median 32,0 |
| Vollständiges Follow-up nach Strahlentherapie | 1 Jahr | 148 (88,1 %) | 92 (92,0 %) |
| | 3 Jahre | 49 (29,2 %) | 46 (46,0 %) |
| | 5 Jahre | 12 (7,1 %) | 18 (18,0 %) |

Tabelle 4. Basisdaten des untersuchten Patientenkollektivs

Abbildung 2 zeigt die Altersverteilung bei RRC- und BT-Patienten zum Zeitpunkt der durchgeführten Bestrahlung.

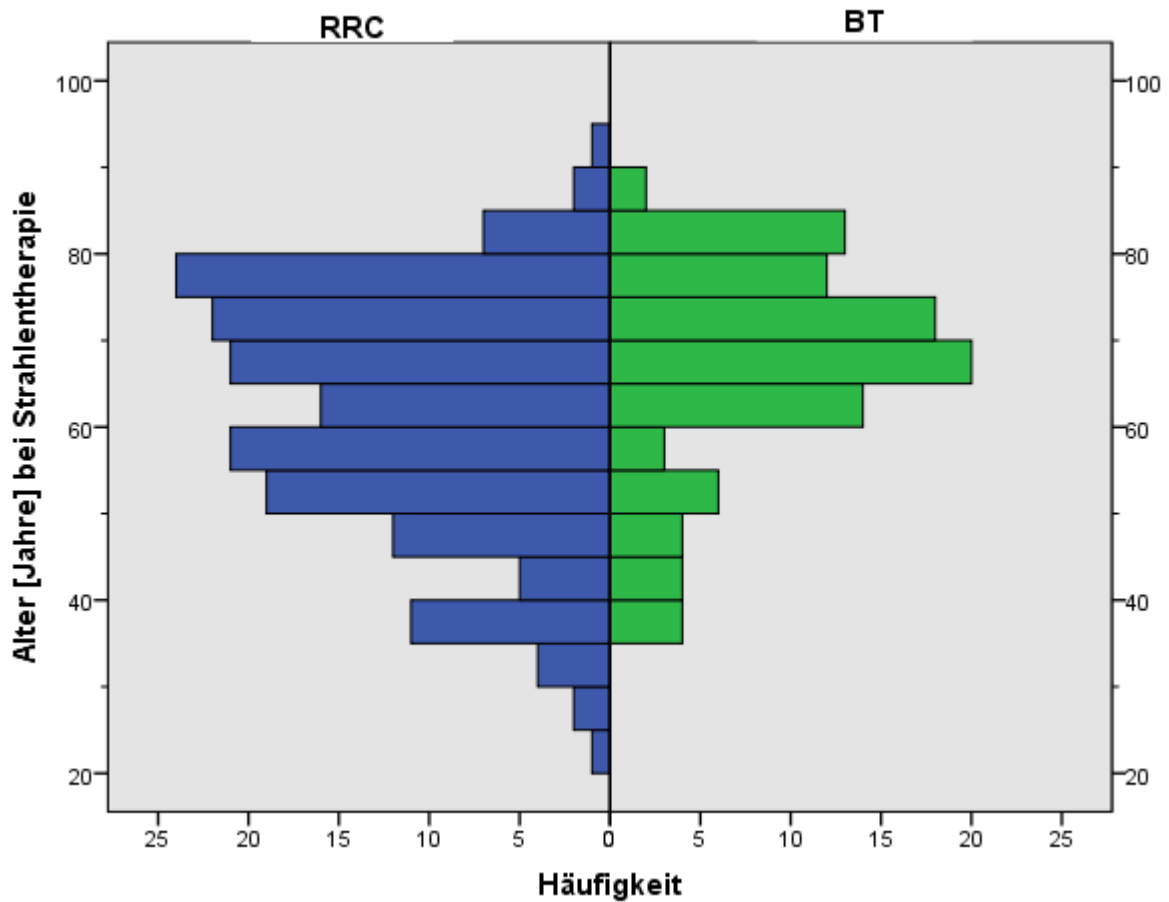


Abbildung 2. Alter in Jahren zum Zeitpunkt der Strahlentherapie bei RRC und BT

4.3 Tumormerkmale vor Bestrahlung

4.3.1 Tumorprominenz

Tabelle 5 dient der Darstellung der Daten zur Tumorprominenz der bestrahlten Tumoren vor Behandlung, welche anhand der Angaben in den Ultraschallbefunden errechnet wurden.

| | RRC | BT |
|---------------------|--|---|
| Tumorprominenz [mm] | $\bar{x} 6,5 \pm 3,0$ Min. 1,6; Max. 15,8 Median 6,4 | $\bar{x} 4,0 \pm 1,0$ Min. 1,8; Max. 6,1 Median 4,1 |

Tabelle 5. Tumorprominenz vor Bestrahlung

Die durchschnittliche Tumorprominenz der BT-Gruppe vor Bestrahlung war mit 4,0 mm statistisch signifikant kleiner als die der RRC-Gruppe mit 6,5 mm (Mann-Whitney-U-Test: $p < 0,001$).

Abbildung 3 verdeutlicht grafisch die Tumorprominenzen, unterschieden in die jeweiligen Verfahren. Daraus zeigt sich, dass die Aderhautmelanome, die mittels CyberKnife-Radiochirurgie behandelt wurden, bis zu 15,8 mm und die, die mittels BT behandelt wurden, maximal 6,1 mm maßen.

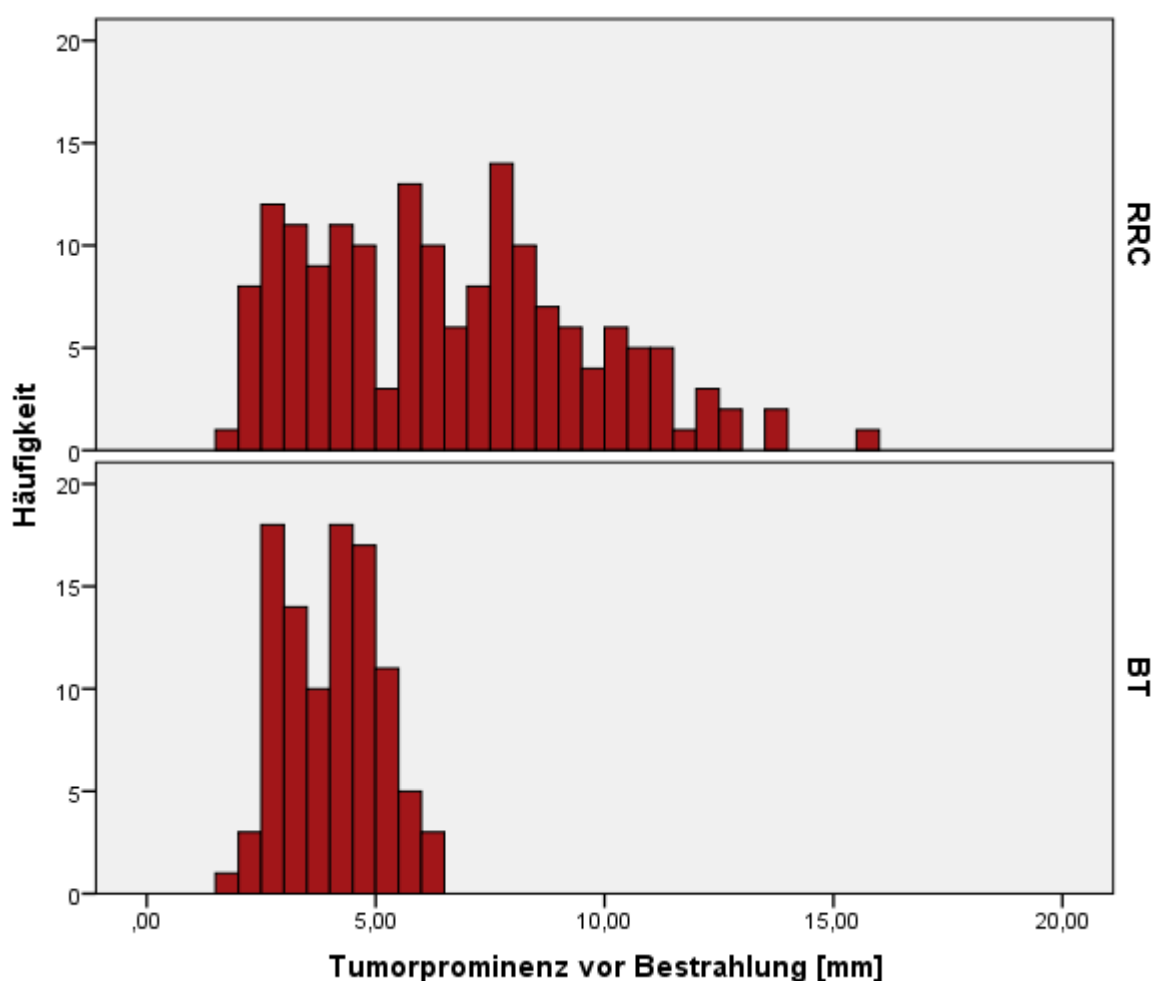


Abbildung 3. Häufigkeit der Tumorprominenz vor Bestrahlung bei den beiden Therapiearten

In Tabelle 6 wird eine Einteilung der Prominenzen in Gruppen gesondert bei beiden Bestrahlungsarten vorgenommen. Die erste Gruppe umfasst die Tumorprominenzen von 0,0 bis 3,0 mm, die Zweite die Tumoren von 3,1 bis 6,0 mm, die Dritte diejenigen von 6,1 bis 9,0 mm und die Vierte die Tumoren mit einer Prominenz von 9,1 bis 12 mm. 6 Patienten zeigten eine Tumorprominenz über 12,0 mm.

| Prominenz [mm] | RRC | BT |
|----------------|---------------|---------------|
| 0,0 - 3,0 | 24 (14,3 %) | 29 (29,0 %) |
| 3,1 - 6,0 | 55 (32,7 %) | 70 (70,0 %) |
| 6,1 - 9,0 | 55 (32,7 %) | 1 (1,0 %) |
| 9,1 - 12,0 | 28 (16,7 %) | 0 (0,0 %) |
| > 12 | 6 (3,6 %) | 0 (0,0 %) |
| Gesamt | 168 (100,0 %) | 100 (100,0 %) |

Tabelle 6. Tumorprominenz vor Therapie bei den beiden Bestrahlungsarten mit Einteilung in Gruppen nach Größe

Die Größe der jeweiligen Gruppen bei den beiden Bestrahlungsarten wird in [Abbildung 4](#) grafisch dargestellt.

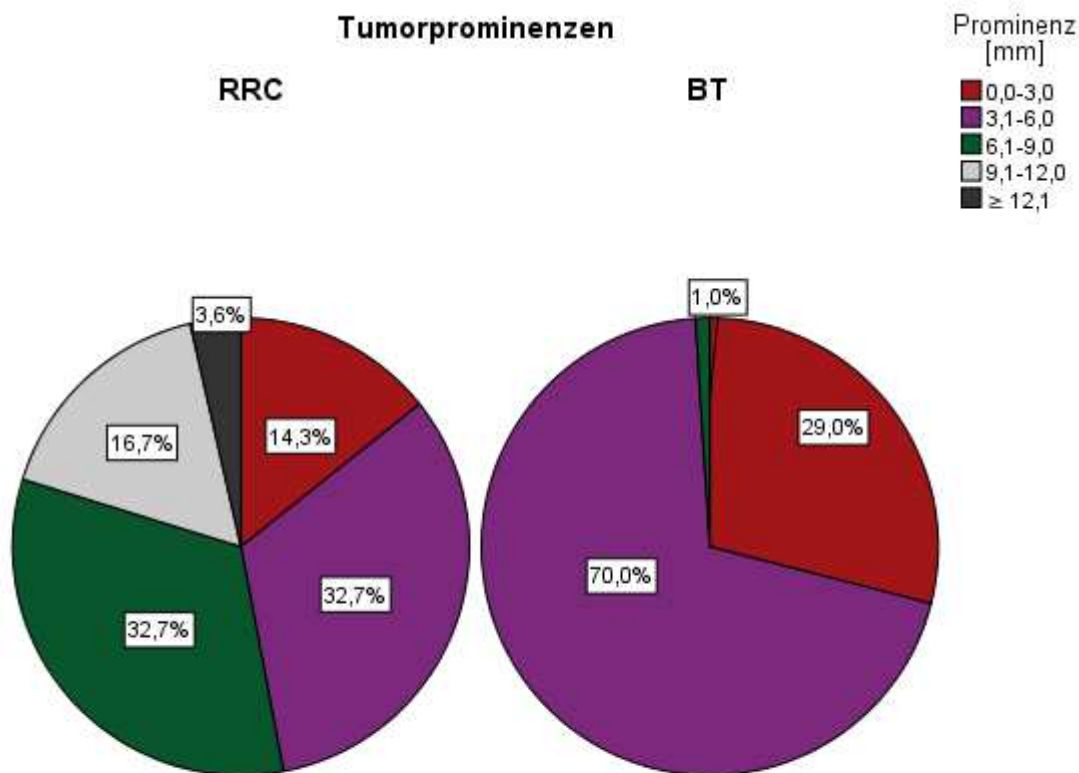


Abbildung 4. Tumorprominenz vor Therapie bei den beiden Bestrahlungsarten mit Einteilung in Gruppen nach Größe

4.3.2 TNM-Stadium

In [Tabelle 7](#) ist die Einteilung der Tumore bezogen auf die TNM-Klassifikation des Aderhautmelanoms (siehe [Kapitel 1.1.3.1](#)) vor Bestrahlung angegeben.

| TNM-Stadium | RRC | BT |
|------------------|---------------|---------------|
| 1 | 34 (20,2 %) | 39 (39,0 %) |
| 2 | 62 (36,9 %) | 56 (56,0 %) |
| 3 | 58 (34,5 %) | 5 (5,0 %) |
| 4 | 4 (2,4 %) | 0 (0,0 %) |
| Nicht zuordenbar | 10 (6,0 %) | 0 (0,0 %) |
| Gesamt | 168 (100,0 %) | 100 (100,0 %) |

Tabelle 7. TNM-Stadium vor Therapie bei den beiden Bestrahlungsarten

10 Tumore konnten aufgrund fehlender Daten zum größten basalen Tumordurchmesser keinem TNM-Stadium zugeordnet werden.

4.3.3 Tumorreflektivität

[Tabelle 8](#) zeigt die Tumorreflektivität bei den beiden Therapiegruppen vor Bestrahlung, welche anhand der Angaben in den Ultraschallbefunden errechnet wurden.

| | RRC | BT |
|------------------------|--|--|
| Tumorreflektivität [%] | \bar{x} 52,6 ± 13,7 Min. 20; Max. 80 Median 52,0 | \bar{x} 56,2 ± 13,3 Min. 23; Max. 80 Median 58,0 |

Tabelle 8. Tumorreflektivität vor Bestrahlung

Die im Ultraschall bestimmte Tumorreflektivität zeigte in unserer Untersuchung statistisch signifikant höhere Werte bei den mit der BT behandelten Patienten mit 56,2 % im Vergleich zu den mit der RRC behandelten Patienten mit 52,6 % (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,046$).

[Abbildung 5](#) visualisiert die Lage und Streuung der Tumorreflektivität.

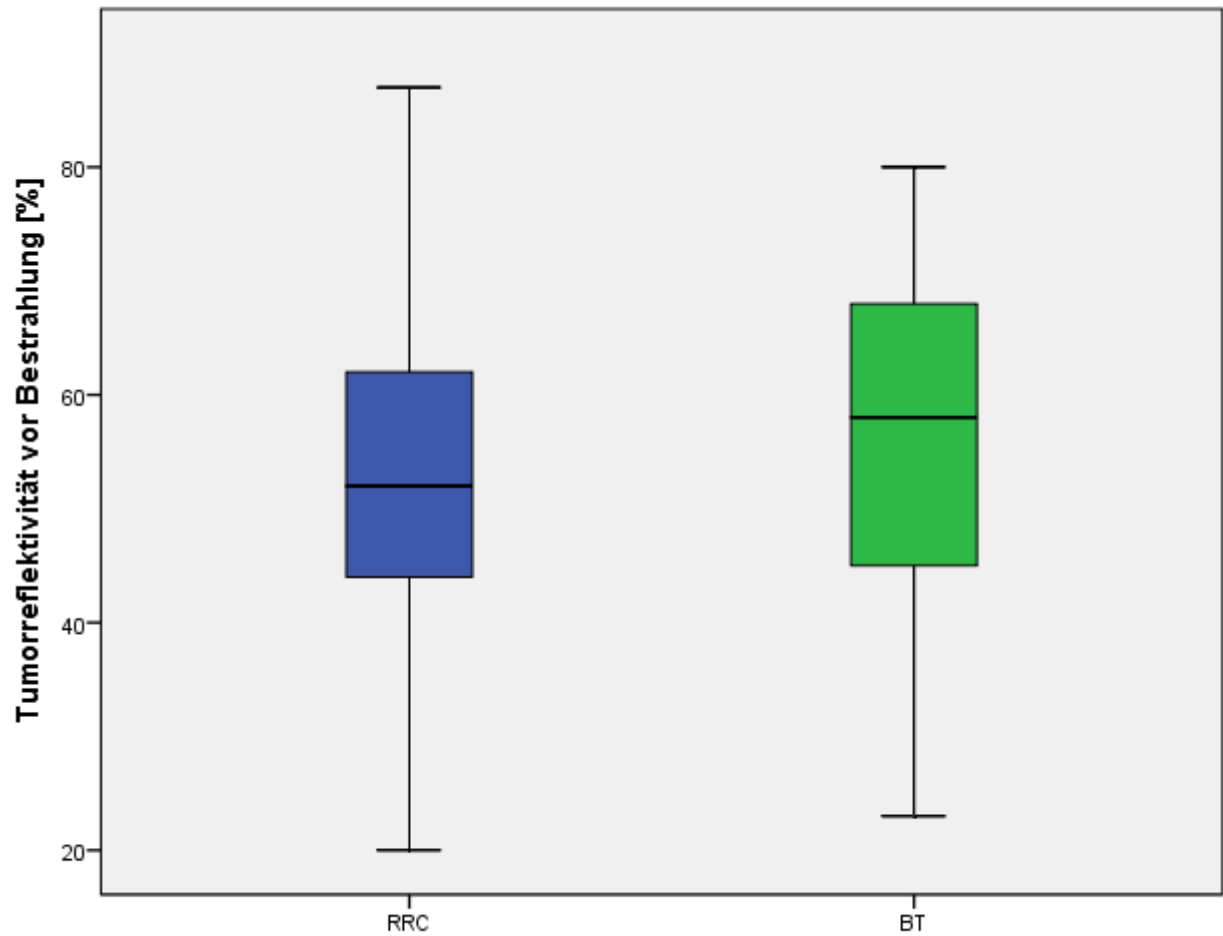


Abbildung 5. Tumorreflektivität vor Bestrahlung bei RRC und BT

Abbildung 6 stellt die Häufigkeiten der jeweiligen Tumorreflektivitäten bei den beiden Bestrahlungsgruppen dar.

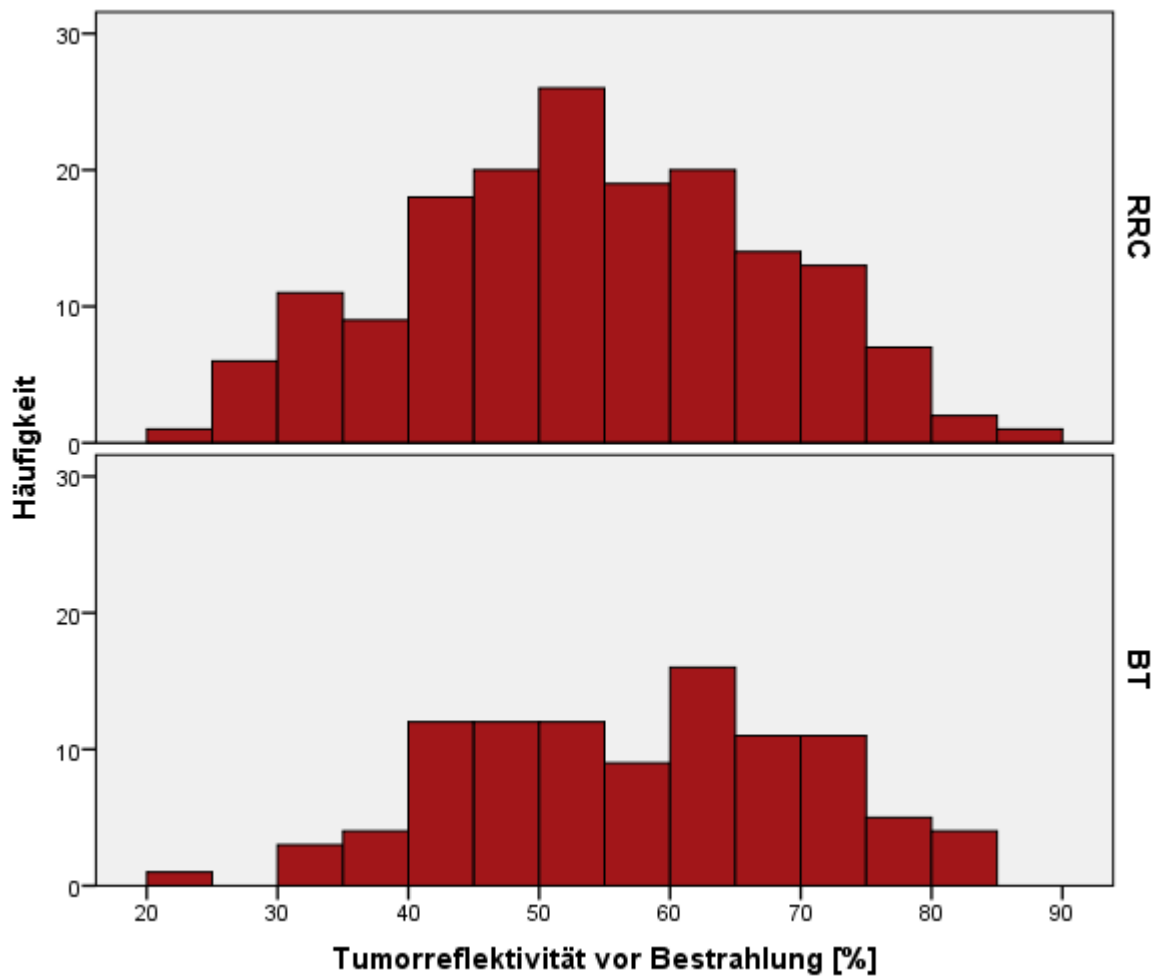


Abbildung 6. Häufigkeit der Tumorreflektivität vor Bestrahlung bei den beiden Therapiearten

Die Tumorreflektivität korrelierte außerdem gegenläufig mit der Tumorprominenz (Korrelationskoeffizient nach Pearson: -0,508, $p < 0,001$).

4.3.4 Tumorlokalisation

Bezüglich der Tumorlokalisation des bestrahlten Aderhautmelanoms wurde zwischen Lage am posterioren Pol, mittelperipherer sowie peripherer Lage unterschieden, welche anhand des Sonografiebefundes erhoben wurde.

[Tabelle 9](#) zeigt die Verteilung der Tumorlokalisation bei den beiden Bestrahlungsarten.

| Lokalisation | RRC | BT |
|----------------|---------------|---------------|
| Hinterer Pol | 49 (29,1 %) | 18 (18,0 %) |
| Mittelperipher | 71 (42,3 %) | 44 (44,0 %) |
| Peripher | 48 (28,6 %) | 38 (38,0 %) |
| Gesamt | 168 (100,0 %) | 100 (100,0 %) |

Tabelle 9. Lokalisation der Tumoren bei den beiden Bestrahlungsarten

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der durchgeführten Bestrahlungsart und der Tumorlokalisation konnte nicht festgestellt werden (Chi-Quadrat-Test: $p = 0,086$).

Abbildung 7 zeigt die Größe der jeweiligen Gruppen aufgeteilt nach der Tumorlokalisation bei den beiden Bestrahlungsarten.

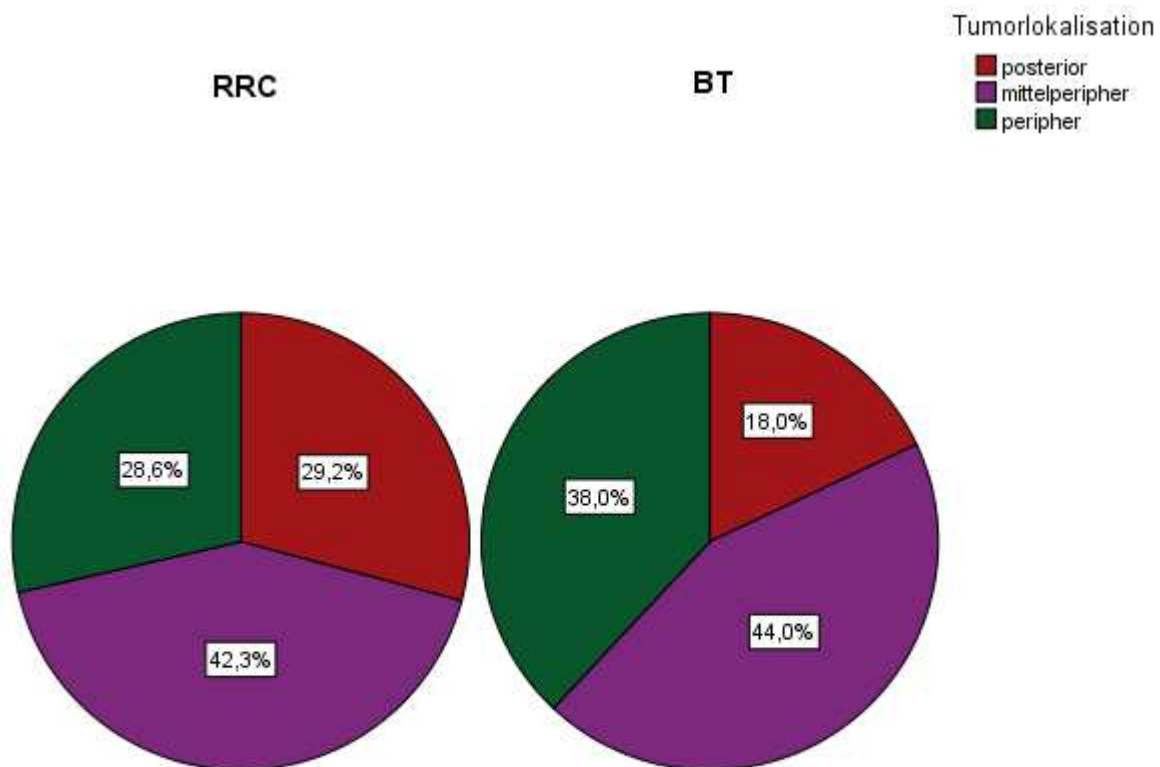


Abbildung 7. Tumorlokalisation bei den beiden Bestrahlungsarten mit Einteilung in Gruppen

4.3.5 Iris-Ziliarkörper-Beteiligung

Die Verteilung der Beteiligung von Iris und Ziliarkörper bei peripher gelegenen Tumoren kann [Tabelle 10](#) entnommen werden.

| Iris-Ziliarkörper-Beteiligung | RRC | BT |
|-----------------------------------|--------------|--------------|
| Peripher ohne Iris-ZK-Beteiligung | 31 (64,6 %) | 29 (76,3 %) |
| Peripher mit Iris-ZK-Beteiligung | 17 (35,4 %) | 9 (23,7 %) |
| Gesamt | 48 (100,0 %) | 38 (100,0 %) |

Tabelle 10. Anteil von Iris-Ziliarkörper-Beteiligung bei peripheren Tumoren

Bei den 48 Patienten der RRC-Gruppe zeigte sich in 17 Fällen eine Iris-Ziliarkörper-Beteiligung bei peripherer Tumorlage (35,4 %), bei den 38 Patienten der BT-Gruppe in 9 Fällen (23,7 %). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Bestrahlungsart und der Iris-Ziliarkörper-Beteiligung bei peripherer Tumorlage (Chi-Quadrat-Test: $p = 0,345$). [Abbildung 8](#) zeigt den Anteil der Tumoren mit Iris-Ziliarkörper-Beteiligung an den peripheren Tumoren.

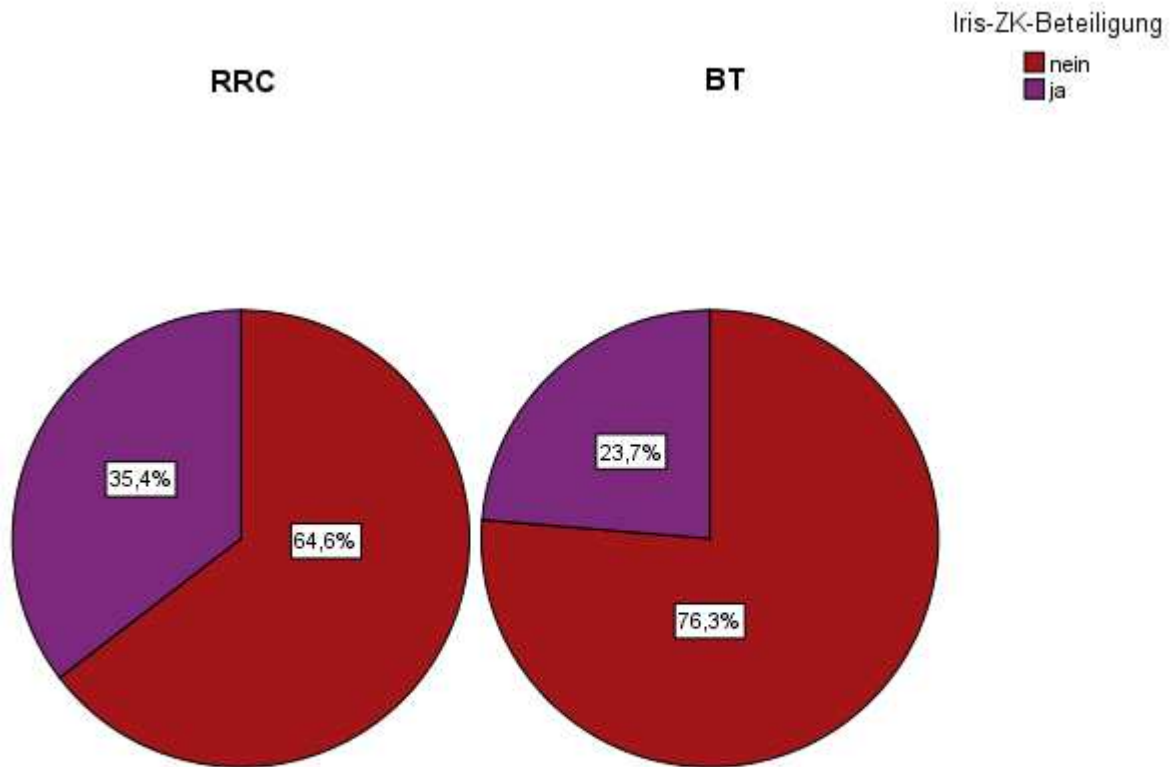


Abbildung 8. Anteil von Iris-Ziliarkörper-Beteiligung bei peripheren Tumoren

Bei Tumoren mit Iris-Ziliarkörper-Beteiligung wurde mit 7,8 mm eine signifikant höhere durchschnittliche Tumorprominenz festgestellt, als bei Tumoren ohne Iris-Ziliarkörper-Beteiligung mit 5,3 mm (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,019$).

4.4 Strahlenretinopathie und Rubeosis iridis im Nachbeobachtungszeitraum

4.4.1 Strahlenretinopathie

Das Patientenkollektiv wurde hinsichtlich des Auftretens einer Strahlenretinopathie im Zeitraum nach der Bestrahlung untersucht. Die Erkrankungsraten wurden mithilfe des Kaplan-Meier-Schätzers berechnet und werden in [Tabelle 11](#) dargestellt.

| | | RRC | BT |
|---------------------------|-----------|------|------|
| Patientenzahl | | 168 | 100 |
| Kaplan-Meier-Schätzer [%] | 12 Monate | 6,4 | 4,1 |
| | 36 Monate | 19,5 | 12,2 |
| | 60 Monate | 32,8 | 17,0 |

Tabelle 11. Strahlenretinopathie-Raten nach Kaplan-Meier 1, 3 und 5 Jahre nach Bestrahlung

Hier zeigte die Ereignis-Zeit-Analyse keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarten (Log-Rang-Test: $p = 0,056$).

4.4.2 Rubeosis iridis

Das Erkennen einer sichtbaren Neovaskularisation der Iris im Follow-up wurde ebenso dokumentiert. Die berechneten Raten werden in [Tabelle 12](#) gezeigt.

| | | RRC | BT |
|---------------------------|-----------|------|-----|
| Patientenzahl | | 168 | 100 |
| Kaplan-Meier-Schätzer [%] | 12 Monate | 8,0 | 3,0 |
| | 36 Monate | 25,0 | 5,3 |
| | 60 Monate | 30,6 | 5,3 |

Tabelle 12. Rubeosis iridis-Raten nach Kaplan-Meier 1, 3 und 5 Jahre nach Bestrahlung

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Log-Rang-Test: $p < 0,001$).

4.5 Das Sekundärglaukom im Nachbeobachtungszeitraum

4.5.1 Erfüllen der festgelegten Kriterien

Insgesamt erfüllten 53 Patienten eines der in [Tabelle 2](#) (siehe *Kapitel 3.3*) genannten Kriterien zur Definition des Sekundärglaukoms, welche für diese Arbeit festgelegt wurden:

- 49 Patienten stellten sich im Nachbeobachtungszeitraum mit Augeninnendruckwerten über 21 mmHg mit der Konsequenz einer unmittelbaren therapeutischen Intervention vor (N = 9 BT, N = 40 RRC). Die Art der durchgeführten antiglaukomatösen Therapien zeigt [Abbildung 9](#).

Darüber hinaus wurden 4 Patienten der RRC-Gruppe im Zeitraum von 2 Wochen nach Augeninnendruckanstieg enukleiert.

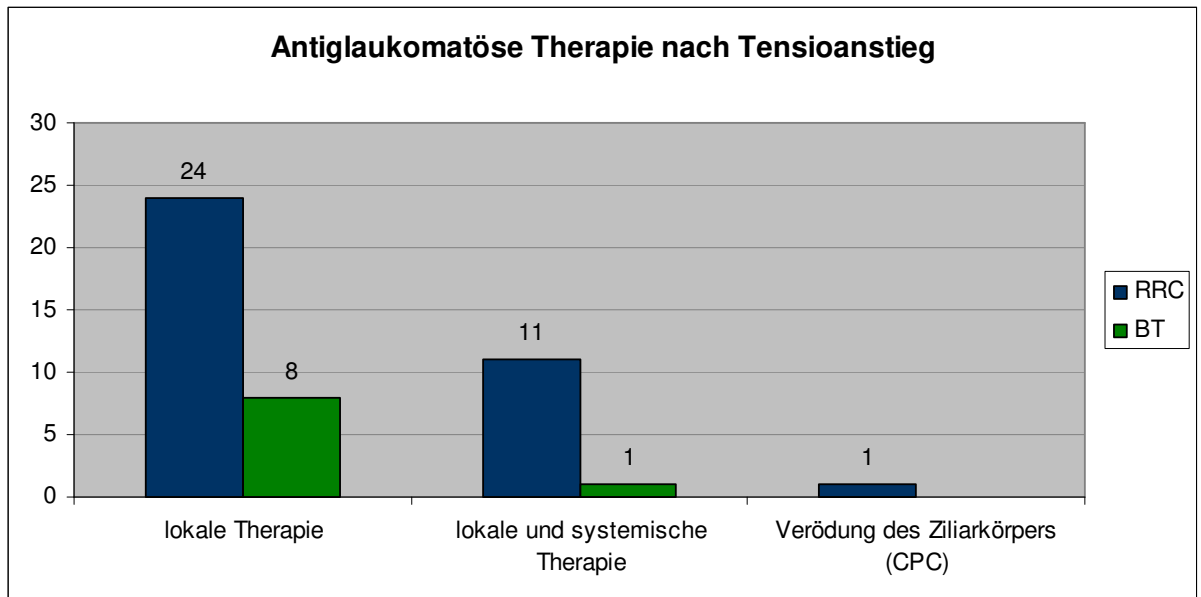


Abbildung 9. Gewählte antiglaukomatöse Therapie nach Tensioanstieg

- Bei 2 Patienten verzichtete man aufgrund einer schmerzlosen Amaurose auf eine Therapie (beide RRC).
- 2 Patienten stellten sich unter laufender lokaler Glaukommedikation im Zeitraum nach Bestrahlung in der Ambulanz vor (beide RRC).

4.5.2 Das Sekundärglaukom nach RRC und BT

Den Zeitpunkt des Auftretens eines Sekundärglaukoms im Nachbeobachtungszeitraum bei den beiden Bestrahlungsmodalitäten verdeutlicht [Abbildung 10](#). Insgesamt trat bei 44 von 168 Patienten aus dem RRC-Kollektiv (blaue Kurve) und bei 9 von 100 Patienten aus dem BT-Kollektiv (grüne Kurve) im Laufe des Follow-up ein Sekundärglaukom auf.

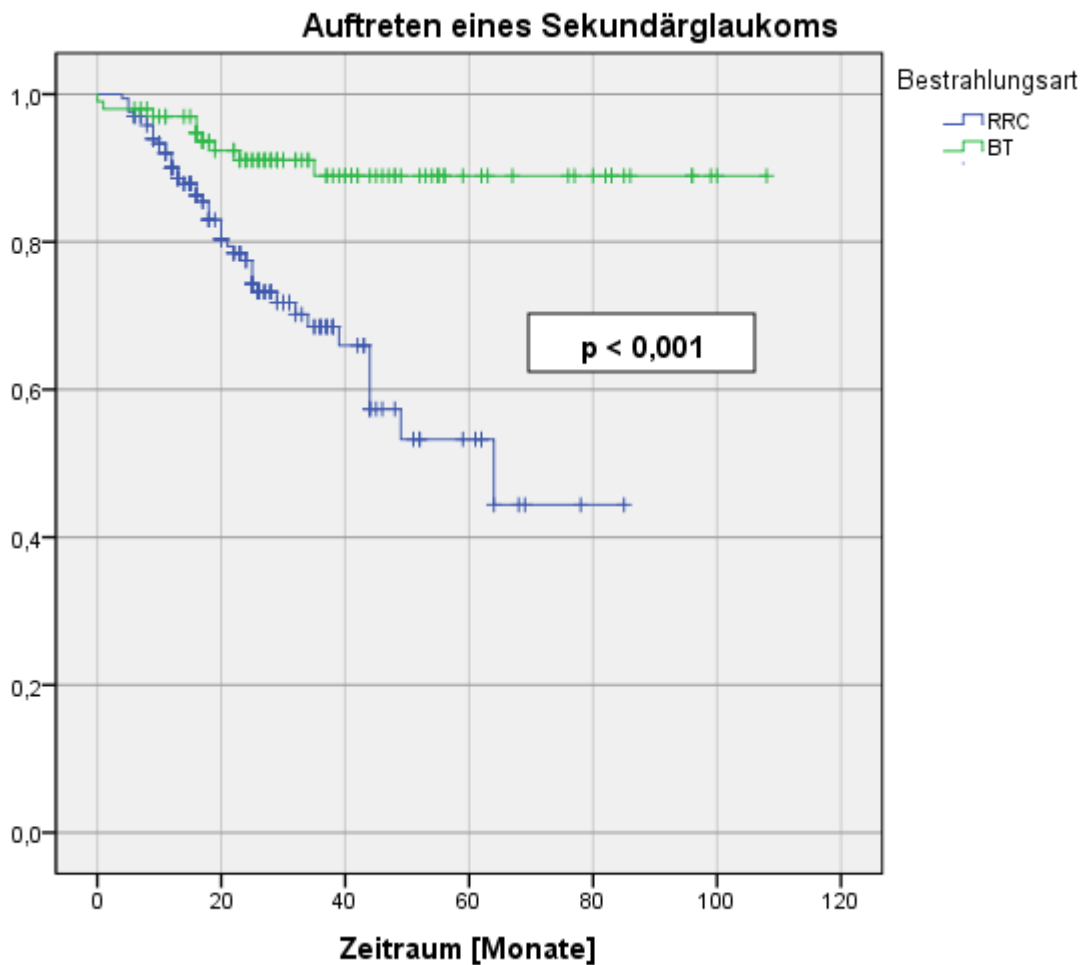


Abbildung 10. Auftreten eines Sekundärglaukoms nach RRC und BT während des gesamten Nachverfolgungszeitraumes

Im Auftreten eines Sekundärglaukoms im Nachuntersuchungszeitraum unterschieden sich die beiden Bestrahlungsarten hochsignifikant (Log-Rang-Test: $p < 0,001$).

[Abbildung 11](#) zeigt einen Ausschnitt aus [Abbildung 10](#) und beschränkt sich zur besseren grafischen Darstellung auf eine Periode von 5 Jahren nach Bestrahlung.

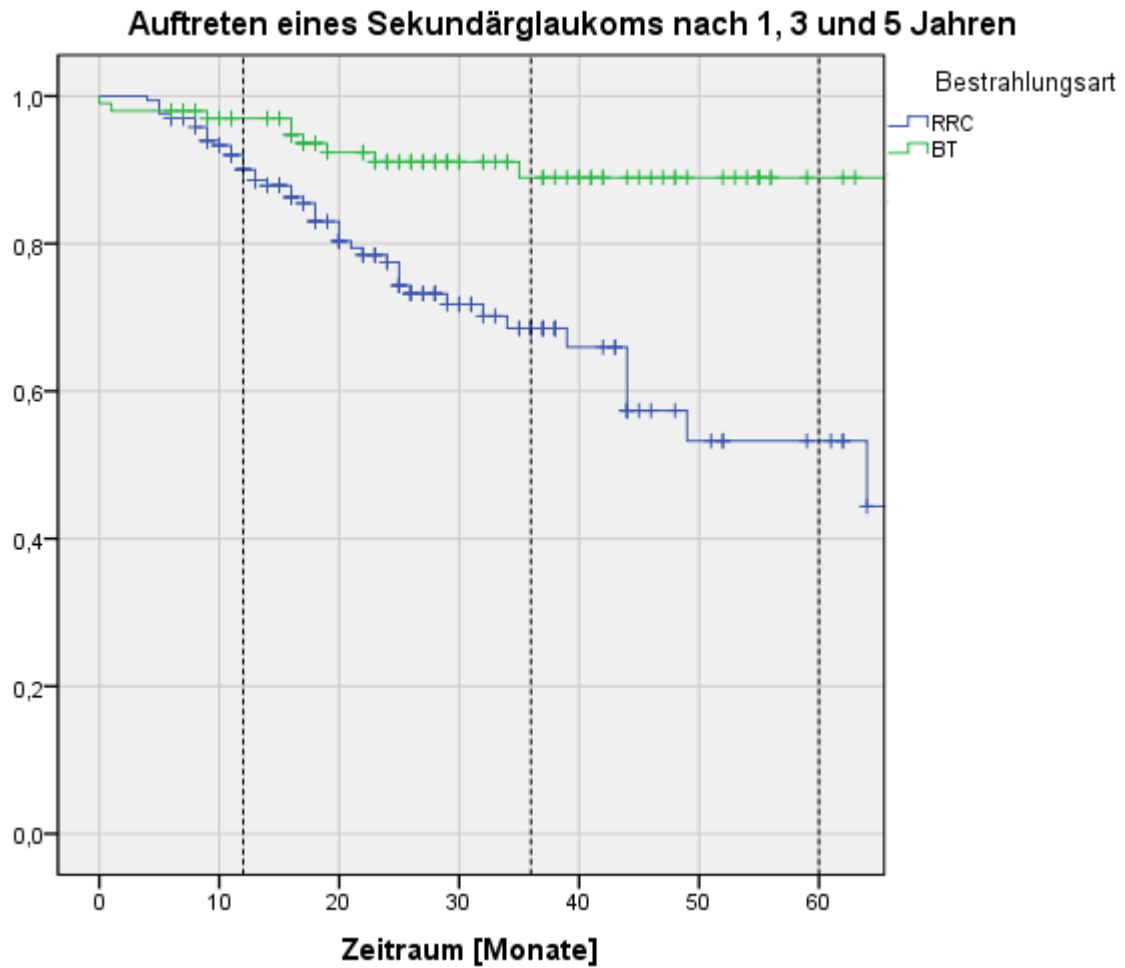


Abbildung 11. Auftreten eines Sekundärglaukoms nach RRC und BT 1, 3 und 5 Jahre nach Bestrahlung

In [Tabelle 13](#) sind die Sekundärglaukomraten der ersten fünf Jahre nach Bestrahlung dargestellt, die unter Heranziehung des Kaplan-Meier-Schätzers berechnet wurden.

| | | RRC | BT |
|---------------------------|-----------|------|------|
| Patientenzahl | | 168 | 100 |
| Kaplan-Meier-Schätzer [%] | 12 Monate | 10,0 | 3,0 |
| | 24 Monate | 22,5 | 8,9 |
| | 36 Monate | 31,5 | 11,1 |
| | 48 Monate | 42,6 | 11,1 |
| | 60 Monate | 46,7 | 11,1 |

Tabelle 13. Auftreten eines Sekundärglaukoms nach Kaplan-Meier in den ersten fünf Jahren nach Bestrahlung

4.5.3 Zeitraum bis zum Auftreten eines Sekundärglaukoms

Tabelle 14 stellt die Dauer bis zum Erfüllen eines Kriteriums für das Sekundärglaukom beim betroffenen Patienten dar.

| | RRC | BT |
|--|---|---|
| Patientenzahl | 44 | 9 |
| Zeitraum [Monate] bis zum Auftreten eines Sekundärglaukoms | 20,1 ± 13,5 Min. 4; Max. 64 Median 17,5 | 15,1 ± 10,9 Min. 0; Max. 35 Median 16,0 |

Tabelle 14. Zeitraum bis zum Erfüllen eines Kriteriums für das Sekundärglaukom nach Strahlentherapie bei den beiden Therapiearten

Im Median erkrankten Patienten aus dem RRC-Kollektiv 17,5 Monate und Patienten aus dem BT Kollektiv 16,0 Monate nach Bestrahlung an einem Sekundärglaukom. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (Mann-Whitney-U: $p = 0,407$).

4.5.4 Höhe des Augeninnendruckanstiegs

Die Werte zur Höhe des Augeninnendruckanstiegs, welche in **Tabelle 15** dargestellt werden, setzen sich aus den gemessenen Daten von 49 Patienten zusammen. Bei vier der mit RRC behandelten Patienten fehlen genaue Angaben zur Höhe des Druckanstiegs: bei drei dieser Patienten wurde der erhöhte Augendruck ex domo festgestellt und bei einem Patienten wurde der erhöhte Augeninnendruck lediglich palpatorisch ermittelt.

| | RRC | BT |
|--------------------------------|--|---|
| Patientenzahl | 40 | 9 |
| Höhe des Tensioanstiegs [mmHg] | 35,0 ± 10,4 Min. 22; Max. 60 Median 32,5 | 28,4 ± 5,2 Min. 24; Max. 40 Median 27,0 |

Tabelle 15. Höhe des Augeninnendruckanstiegs bei den betroffenen Patienten

In **Abbildung 12** werden die Häufigkeiten der jeweiligen erhöhten Augeninnendruckwerte bei den beiden Bestrahlungsgruppen dargestellt.

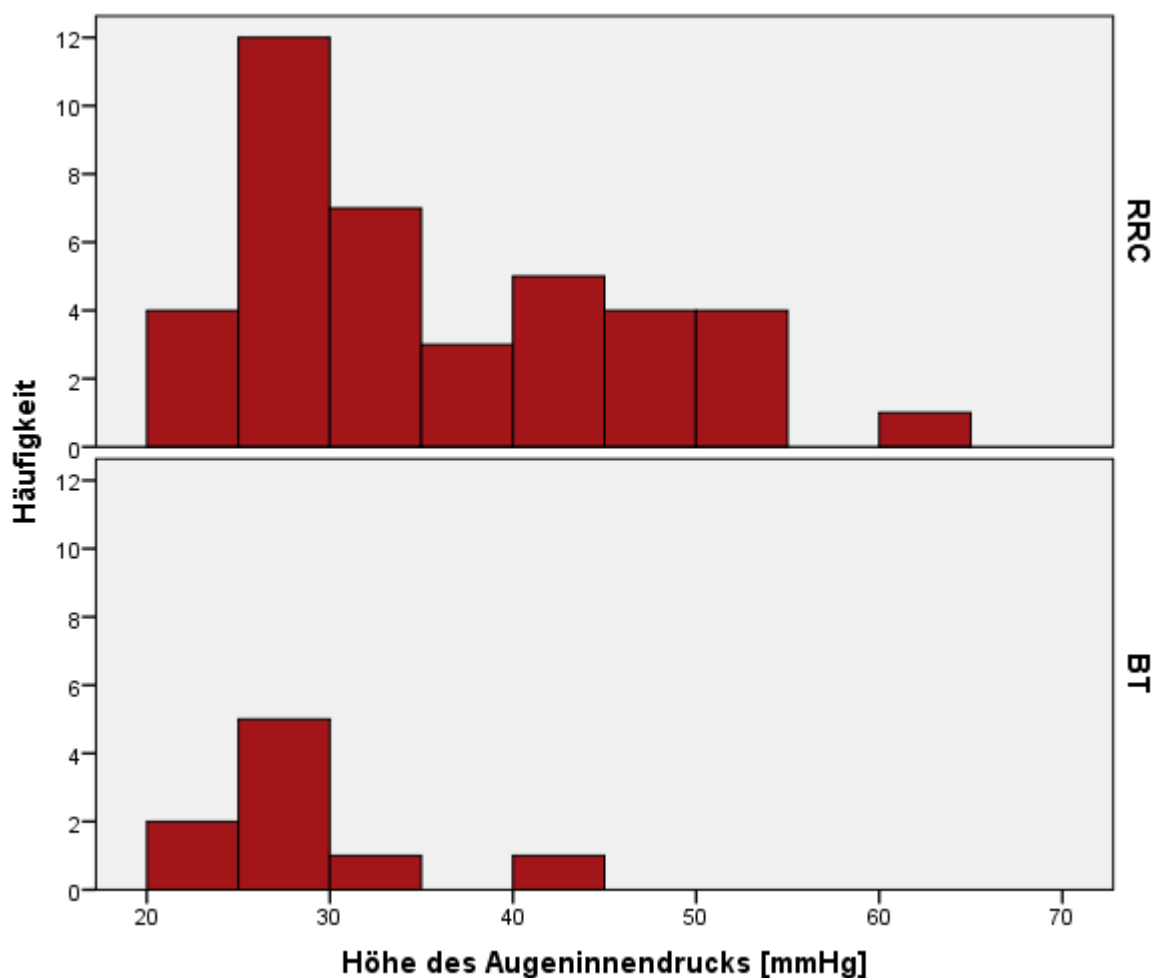


Abbildung 12. Häufigkeit der Höhe des Augeninnendruckanstiegs bei den beiden Therapiearten

Im Median betrug der erstmals gemessene erhöhte Augeninnendruck nach RRC 32,5 mmHg, nach BT 27,0 mmHg. Ein signifikanter Unterschied konnte nicht festgestellt werden (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,147$).

4.5.5 Sekundärglaukom und Rubeosis iridis

Insgesamt wurde bei 56,6 % ($N = 30$) der Sekundärglaukompatienten eine Neovaskularisation der Iris festgestellt.

Der Zusammenhang zwischen Diagnose einer Rubeosis iridis und Entwicklung eines Sekundärglaukoms war statistisch hochsignifikant (Chi-Quadrat-Test: $p < 0,001$). Der Zeitpunkt des Auftretens einer Rubeosis iridis korrelierte linear mit dem Zeitpunkt des Auftretens eines Sekundärglaukoms (Pearson-Korrelationskoeffizient: 0,827, $p < 0,001$).

4.5.6 Sekundärglaukom bei Tumoren mit einer Prominenz ≤ 6 mm bei Bestrahlung mit der RRC und BT

79 von 168 Patienten der RRC-Gruppe und 99 von 100 Patienten der BT-Gruppe wiesen vor Bestrahlung eine Tumorprominenz von ≤ 6 mm auf. Im Folgenden soll das Auftreten eines Sekundärglaukoms von kleinen Tumoren nach Bestrahlung mit der BT und RRC untersucht werden.

Abbildung 13 zeigt das Auftreten eines Sekundärglaukoms bei Tumoren mit einer Prominenz von ≤ 6 mm im zeitlichen Verlauf.

Strahlentherapie mit der RRC und BT bei Tumoren mit einer Prominenz ≤ 6 mm

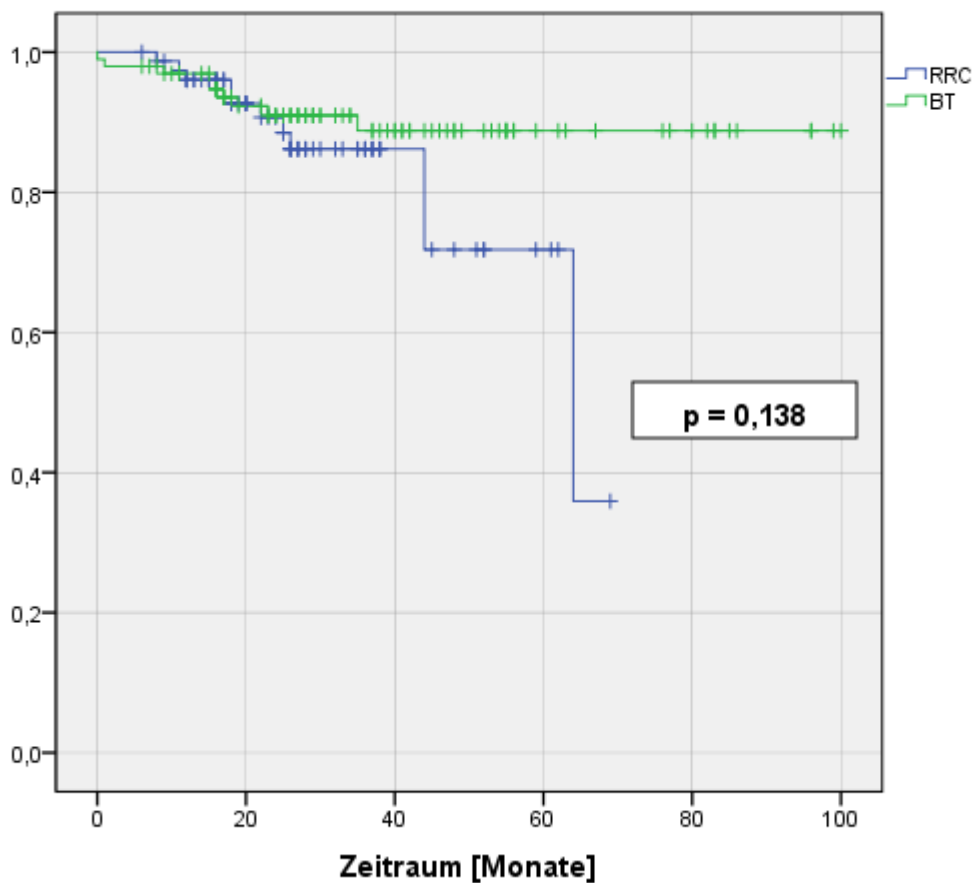


Abbildung 13. Auftreten eines Sekundärglaukoms bei einer Tumorprominenz ≤ 6 mm nach Strahlentherapie mit RRC und BT

In Tabelle 16 werden die berechneten Raten anhand des Kaplan-Meier-Schätzers für diese Patientengruppe dargestellt.

| | | RRC | BT |
|---------------------------|-----------|------|------|
| Patientenzahl | | 79 | 99 |
| Kaplan-Meier-Schätzer [%] | 12 Monate | 4,0 | 3,1 |
| | 36 Monate | 13,8 | 11,2 |
| | 60 Monate | 28,2 | 11,2 |

Tabelle 16. Auftreten eines Sekundärglaukoms nach Kaplan-Meier bei Tumoren ≤ 6 mm nach 1, 3 und 5 Jahren

Ein statistisch signifikanter Kurvenunterschied konnte zwischen RRC und BT mit Aderhautmelanomen mit einer Prominenz von ≤ 6 mm nicht festgestellt werden (Log-Rang-Test: $p = 0,137$). Die Tumorprominenz unterschied sich dabei mit durchschnittlich 3,9 mm der RRC-Gruppe nicht von derjenigen der BT-Gruppe mit 4,0 mm (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,654$).

4.6 Einfluss von Tumorparametern auf die Entstehung eines Sekundärglaukoms im untersuchten Kollektiv

4.6.1 Sekundärglaukom bei unterschiedlicher Tumorprominenz

Für die nachfolgende Untersuchung wurde die Einteilung in vier Untergruppen nach der jeweiligen Tumorprominenz unabhängig von der gewählten Bestrahlungsart ($N = 262$) herangezogen, die in [Tabelle 6](#) (siehe *Kapitel 4.3.1*) beschrieben und dargestellt. Patienten mit einer Prominenz > 12 mm ($N = 6$) wurden in der folgenden Analyse aufgrund zu geringer Fallzahlen nicht berücksichtigt. In [Abbildung 14](#) wird das Auftreten eines Sekundärglaukoms im Nachbeobachtungszeitraum bei diesen vier Gruppen dargestellt.

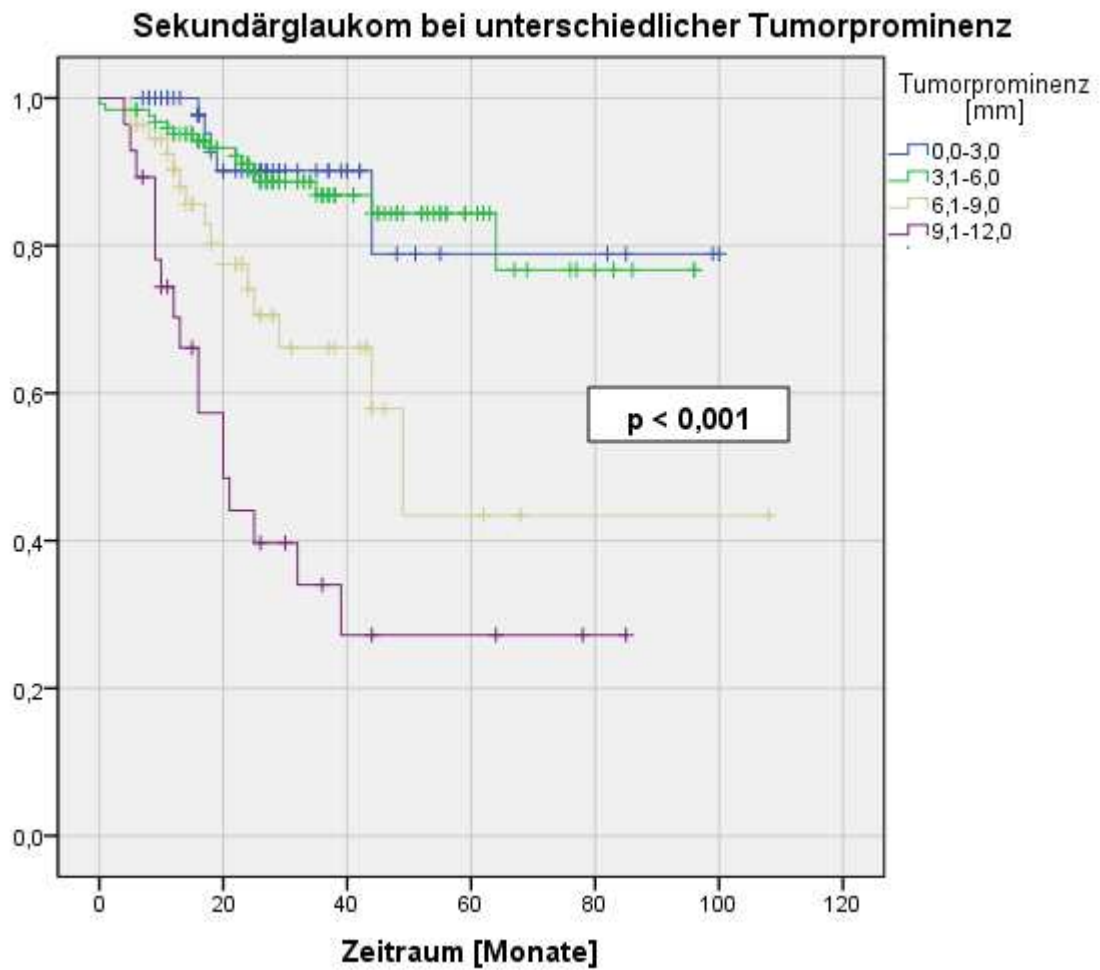


Abbildung 14. Sekundärglaukom bei Tumoren mit unterschiedlicher Tumorprominenz

Es bestand ein höchst signifikanter Unterschied der vier Kurven (Log-Rang-Test: $p < 0,001$). [Tabelle 17](#) stellt die berechneten Kaplan-Meier-Schätzer für die Untergruppen im Zeitraum von 1, 3 und 5 Jahren nach Bestrahlung dar.

| Prominenz | | 0,0-3,0 mm | 3,1-6,0 mm | 6,1-9,0 mm | 9,1-12,0 mm |
|---------------------------|-----------|------------|------------|------------|-------------|
| Patientenzahl | | 53 | 125 | 56 | 28 |
| Kaplan-Meier-Schätzer [%] | 12 Monate | 0,0 | 4,9 | 9,7 | 29,7 |
| | 36 Monate | 9,9 | 13,2 | 43,8 | 66,0 |
| | 60 Monate | 21,1 | 15,6 | 56,6 | 72,8 |

Tabelle 17. Auftreten eines Sekundärglaukoms bei Tumoren mit unterschiedlicher Prominenz

4.6.2 Sekundärglaukom bei weiteren klinischen Variablen

Kein statistisch signifikanter Einfluss auf die Entstehung eines Sekundärglaukoms fand sich bei Prüfung folgender Faktoren:

- der Tumorreflektivität bei Prüfung in Gruppen von Zehnerschritten (Log-Rang-Test: $p = 0,348$)
- der Tumorlokalisation (posterior/mittelperipher/peripher) (Log-Rang-Test: $p = 0,717$)
- der Iris-Ziliarkörper-Beteiligung (ja/nein) (Log-Rang-Test: $p = 0,698$)

4.6.3 Multivariate Cox-Regression

In der nachfolgenden [Tabelle 18](#) werden die Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse zur Identifizierung und Quantifizierung der geprüften Kovariaten Bestrahlungsart, Tumorprominenz, -reflektivität, -lokalisation und Iris-Ziliarkörper-Beteiligung auf die Entwicklung eines Sekundärglaukoms gezeigt.

| Geprüfter Faktor | Hazard Ratio | 95%-KI für die Hazard Ratio | Signifikanz |
|--|--------------|-----------------------------|-------------------|
| BT vs. RRC | 1,857 | 0,796-4,335 | 0,152 |
| Tumorprominenz vor Bestrahlung [mm] | 1,303 | 1,151-1,475 | < 0,001 |
| Tumorreflektivität vor Bestrahlung [%] | 1,009 | 0,984-1,034 | 0,491 |
| Iris-ZK-Beteiligung [ja/nein] | 1,409 | 0,505-3,935 | 0,531 |
| Tumorlokalisation | | | 0,521 |
| peripher-posterior | 1,612 | 0,620-4,195 | 0,328 |
| peripher-mittelperipher | 1,525 | 0,705-3,301 | 0,284 |

Tabelle 18. Multivariate Cox-Regressionsanalyse zur Prüfung von Einflussvariablen auf die Entwicklung eines Sekundärglaukoms

Die Tumorprominenz zeigte sich als einziger statistisch signifikanter, unabhängiger Einflussfaktor auf die Entwicklung eines Sekundärglaukoms. Sie ist mit $p < 0,001$ statistisch

hochsignifikant. Mit jedem zusätzlichen mm steigt die Wahrscheinlichkeit für den Eintritt eines Sekundärglaukoms um jeweils 30 %.

Die Wahl der Therapiemethode zeigte sich somit in der Cox-Regressionsanalyse als statistisch nicht signifikanter Faktor ($p = 0,152$).

Bei Durchführung einer identischen Cox-Regressionsanalyse in der Patientengruppe mit Aderhautmelanomen einer Prominenz von ≤ 6 mm zeigte sich ebenfalls nur die Tumorprominenz als statistisch signifikanter Faktor.

4.7 Antiglaukomatöse Therapie bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraumes

Die gewählte Therapie im Zeitraum zwischen Auftreten eines Sekundärglaukoms bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraumes der betroffenen Patienten zeigt [Abbildung 15](#).

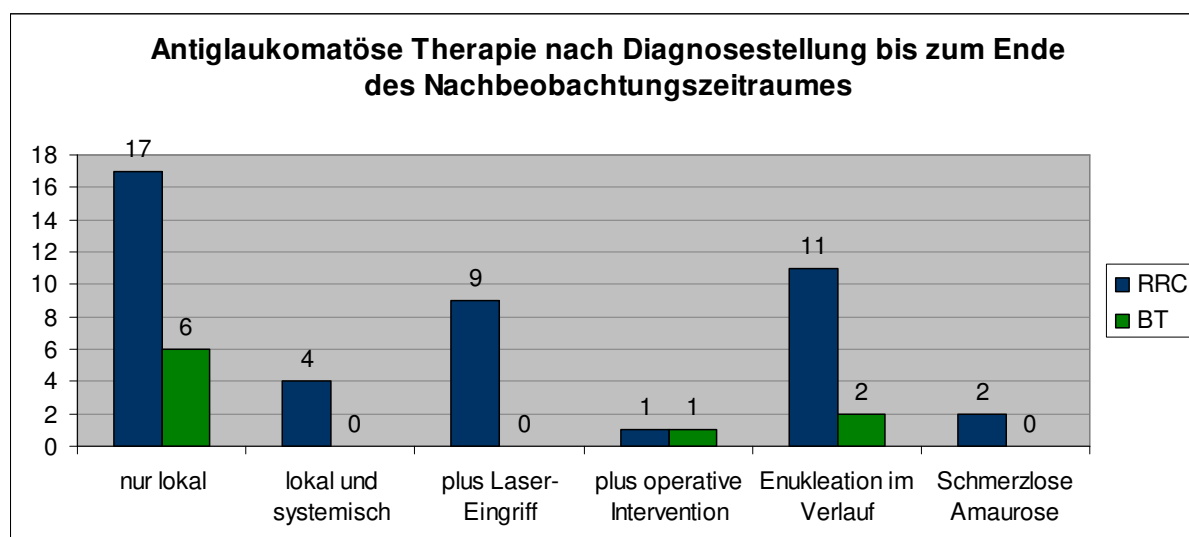


Abbildung 15. Antiglaukomatöse Therapie bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraumes

Ab Diagnose eines Sekundärglaukoms konnte unser Kollektiv im Durchschnitt $16,0 \pm 14,7$ Monate (Min. 0,5; Max. 58,0) nachbeobachtet werden.

Bei 27 von 53 Patienten (50,9 %) gelang es, mittels lokaler Therapie und ggf. unter Anwendung systemisch osmotisch wirksamer Substanzen den Augeninnendruck suffizient zu senken, ohne dass ein Rückgriff auf invasivere Verfahren notwendig wurde. Eine zyklodestruktive Lasertherapie (Cyclophotokoagulation, CPC) oder eine Iridotomie mittels YAG-Laser erhielten 9 Patienten supportiv bzw. in einem Falle als Monotherapie. Bei 2 Patienten wurde eine operative Intervention mittels Drainageimplantat bzw. Goniotripanation

durchgeführt. Bei insgesamt 13 Patienten war jedoch eine Enukleation unumgänglich, davon bei 4 mit dem CyberKnife behandelten Patienten als initiale Therapie.

Eine schmerzlose Amaurose bestand bei 2 mittels RRC behandelten Patienten bereits bei Diagnose des Sekundärglaukoms, sodass keine drucksenkende Therapie eingeleitet wurde.

4.8 Funktionelle Ergebnisse bei Patienten mit Sekundärglaukom

Die Fernsehschärfe mit bester Korrektur am Ende des Nachbeobachtungszeitraumes der im Verlauf an einem Sekundärglaukom erkrankten 53 Patienten und der 214 nicht erkrankten Patienten wird in der folgenden [Tabelle 19](#) aufgelistet.

Hierfür wurden die Patienten in Anlehnung an bestehende Definitionen in vier Kategorien eingeteilt.

Die erste Kategorie beinhaltet alle Patienten, bei denen bis zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung eine Enukleation durchgeführt wurde. Die zweite Kategorie beinhaltet alle Patienten mit einer Sehschärfeminderung auf 1/50 oder weniger, was der in Deutschland gültigen gesetzlichen Definition für Blindheit entspricht. [85] In die dritte Kategorie fielen Patienten mit einer bestkorrigierten Sehschärfe zwischen 1/50 und 0,3. Diese Patienten lassen sich anhand der WHO-Definition zur Sehbehinderung der Kategorie *low vision* zuordnen. [86] Die vierte Kategorie umfasst die Patienten mit einem bestkorrigierten Fernvisus von 0,3 oder besser.

Bei einem Patienten wurde am Ende des Nachbeobachtungszeitraumes kein Visus erhoben.

| | Sekundärglaukom | | Kein Sekundärglaukom | |
|----------------|-----------------|---------|----------------------|---------|
| Sehschärfe | N | % | N | % |
| ≥ 0,3 | 4 | 7,5 | 84 | 39,3 |
| > 1/50 bis 0,3 | 10 | 18,9 | 73 | 34,1 |
| ≤ 1/50 | 26 | 49,1 | 51 | 23,8 |
| Enukleation | 13 | 24,5 | 6 | 2,8 |
| Gesamt | 53 | 100,0 % | 214 | 100,0 % |

Tabelle 19. Sehvermögen und Enukleationen nach Bestrahlung bei den Sekundärglaukompatienten sowie nicht an einem Sekundärglaukom erkrankten Patienten

[Abbildung 16](#) stellt die Anzahl der Patienten in den jeweiligen Gruppen grafisch dar.

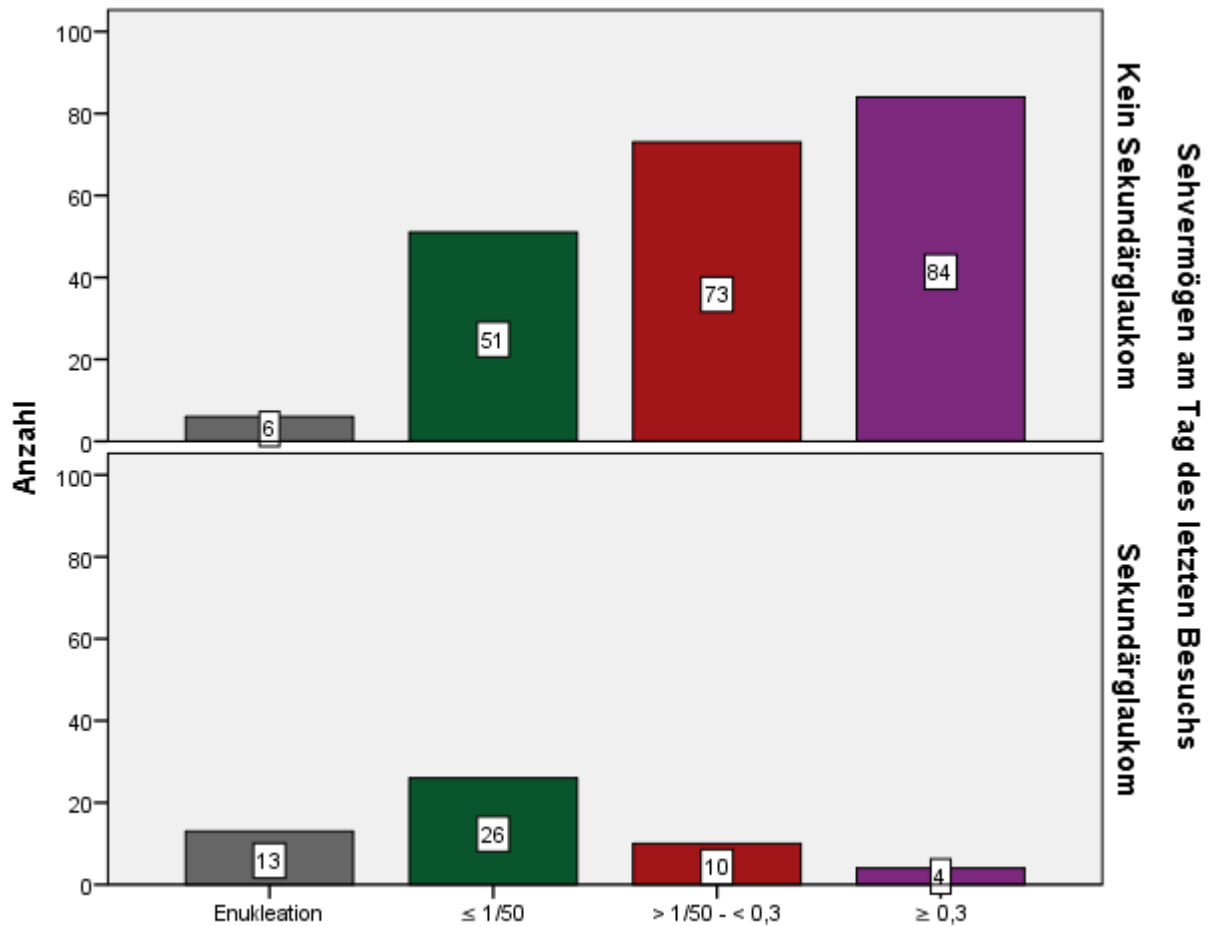


Abbildung 16. Sehvermögen und Enukleationen am Ende der Nachbeobachtungszeit bei Patienten mit und ohne Sekundärglaukom

Die Prüfung auf statistische Signifikanz bestätigte den Zusammenhang zwischen Auftreten eines Sekundärglaukoms und funktionellem Ergebnis am Ende der Nachbeobachtungsperiode (Chi-Quadrat-Test: $p < 0,001$).

5 DISKUSSION

In der Therapie des Aderhautmelanoms stehen unterschiedliche gut etablierte Bestrahlungsmodalitäten zur Verfügung. Die robotergestützte Radiochirurgie mit dem CyberKnife (RRC) und die Brachytherapie mit einem Ruthenium-106-Applikator (BT) werden dabei häufig eingesetzt. Aufgrund der Strahlensensitivität des Auges muss jedoch immer auch mit radiogenen Spätschäden wie dem Sekundärglaukom gerechnet werden. Es gilt, eine Bestrahlungstherapie mit möglichst geringem Risiko zu wählen um eine bestmögliche Sehkraft des Patienten zu erreichen.

Durch die Erhebung der Sekundärglaukomerkrankungen nach Strahlentherapie mittels RRC und BT im Rahmen dieser Auswertung können die Raten unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Tumorparameter und die Behandlungseinsätze verglichen werden.

5.1 Patientenkollektiv

Das Patientengut dieser Studie entspricht mit einem Altersmedian von 62,5 bzw. 68,0 Jahren (Range: 20-90 Jahre) bei Bestrahlung dem typischen Patientenalter beim Aderhautmelanom. So wurde es in diversen epidemiologischen Untersuchungen über die Erkrankung benannt, darunter Virgili et al. [3] sowie Singh et al. [11].

In den Analysen von Virgili et al. [3] und Singh et al. [11] konnte eine leichte Tendenz zu einem vermehrten Auftreten der Erkrankung bei Männern festgestellt werden. In der vorliegenden Studie waren beide Geschlechter annähernd gleich häufig betroffen (47,8 % Frauen und 52,2 % Männer bei der RRC bzw. 57,0 % Frauen und 43,0 % Männer bei der BT).

Eine Seitenpräferenz wird für das Aderhautmelanom nicht beschrieben. Im untersuchten Kollektiv war die Lokalisationsverteilung des betroffenen Auges ähnlich (50,0 % rechte und 50,0 % linke Augen beim CyberKnife bzw. 53,0 %: 47,0 % bei der Ruthenium-106-Plombe). Alle Patienten wiesen einen einseitigen Befall auf.

Zusammengefasst kann festgehalten werden, dass die analysierten 268 Aderhautmelanompatienten aus der Augenklinik der LMU ein typisches Kollektiv für dieses Erkrankungsbild bezüglich Alter, Geschlecht und Lateralität repräsentierten, wie es dem allgemeinen Verständnis über die Epidemiologie der Erkrankung entspricht und im einleitenden Kapitel dargelegt wurde (*Kap. 1.1.1*).

5.2 Tumorparameter vor Bestrahlung

An dieser Stelle ist festzuhalten, dass die BT und die RRC nicht unter analogen Voraussetzungen erfolgen können. Die beiden Therapiemethoden unterliegen in ihrem Einsatz einer unterschiedlichen Indikationsstellung. Bei der Therapiewahl sind dabei vor allem die Tumorgöße und die -lokalisation entscheidend. Während die Brachytherapie mittels Ruthenium-106-Plombe nur bei Tumoren bis zu einer maximalen Tumordhöhe von 6 mm und ausreichendem Abstand zu Fovea und Papille eingesetzt werden kann, kann die robotergestützte Radiochirurgie mittels CyberKnife hingegen grundsätzlich bei Tumoren aller Größen und Lagen angewandt werden (*Kap. 1.1.5*).

Dementsprechend zeigten die Analysen der Tumorparameter unseres Kollektivs, dass sich die beiden Bestrahlungsgruppen erheblich in den Prominenzen und dadurch folgernd auch in den Reflektivitäten der jeweils behandelten Tumoren unterschieden. Die durchschnittliche Tumorprominenz betrug bei der BT 4,0 mm (Bereich 1,8-6,1 mm), die Tumorreflektivität 56,2 %, bei der RRC lag die Tumorprominenz bei 6,5 mm (Bereich 1,6-15,8 mm) und die Reflektivität bei 52,6 %.

Es wurde eine Einteilung in die entsprechenden TNM-Klassifikationen vorgenommen ([Tabelle 7](#)), in der weitergehenden Analyse wurde jedoch die Tumorprominenz als Indikator für die Tumorgöße gewählt. Der Grund liegt in fehlenden Werten zum größten basalen Tumordurchmesser bei zehn Patienten. In diesen Fällen konnte aufgrund der Lage oder anderer pathologischer Gegebenheiten wie Glaskörperblutungen der Tumordurchmesser im Ultraschall nicht eindeutig abgegrenzt werden.

Bei der Untersuchung der Tumorage bei den Bestrahlungskollektiven – wobei zwischen posteriorer, mittelperipherer und peripherer Lokalisation unterschieden wurde – konnte eine Tendenz zu einem geringeren Einsatz der Ruthenium-106-Plombe am posterioren Pol beobachtet werden: 18,0 % aller eingesetzten Ruthenium-106-Plomben, aber 29,1 % der CyberKnife-Behandlungen wurden bei Tumoren dieser Lage eingesetzt. Ein signifikanter Zusammenhang von Lokalisation und Bestrahlungsart konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

Der Anteil der Tumoren mit Iris-Ziliarkörper-Beteiligung war in der BT-Gruppe mit 23,7 % gegenüber der RRC-Gruppe mit 35,4 % geringer. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant, obwohl die mittlere Prominenz der Tumoren mit Iris-Ziliarkörper-Beteiligung mit 7,8 mm wesentlich höher als die der Tumoren ohne Iris-Ziliarkörper-Beteiligung mit 5,3 mm war. Dies deckt sich mit der Aussage von McLean et al. [87], die im Rahmen einer Arbeit zeigen konnten, dass Aderhautmelanome mit Iris-Ziliarkörper-Beteiligung in der Regel größer

sind. Peripher gelegene Tumoren bleiben lange asymptomatisch und deshalb unentdeckt. Erst bei Erreichen einer erheblichen Tumorgroße führen sie zu einem schmerzlosen Visusverlust. [6] Dadurch kommen Aderhautmelanome mit Iris-Ziliarkörper-Beteiligung häufig nicht mehr für die Behandlung mit Ruthenium-106 infrage.

Diese aufgezeigte unterschiedliche Verteilung von ungünstigen Tumormerkmalen bei den beiden Behandlungsgruppen muss unbedingt in der Beurteilung von Folgekomplikationen wie dem Sekundärglaukom berücksichtigt werden.

5.3 Sekundärglaukom im Nachbeobachtungszeitraum

Im Gegensatz zum Auftreten einer Strahlenretinopathie im Nachbeobachtungszeitraum, für das der Unterschied zwischen den Bestrahlungsgruppen knapp nicht signifikant war, konnte hinsichtlich des Auftretens einer Neovaskularisation der Iris eine beträchtliche Differenz beobachtet werden. Das RRC-Kollektiv wies 5 Jahre nach Bestrahlung zu 30,6 % eine Rubeosis iridis auf, während es beim BT-Kollektiv nur 5,3 % waren.

Das Auftreten einer Rubeosis iridis ist mit dem Auftreten eines Sekundärglaukoms assoziiert und somit bei Diagnose als Hinweis auf eine kritische Ischämie der Retina mit Ausschüttung von Endothelwachstumsfaktoren zu werten. In unserem Kollektiv wiesen 56,6 % der Sekundärglaukompatienten gleichzeitig eine sichtbare Rubeosis iridis auf und sind als Neovaskularisationsglaukome zu werten. Ob die restlichen Patienten ein Glaukom anderer Pathogenese aufwiesen oder eine Rubeosis nur nicht gesehen oder dokumentiert wurde, kann nicht beurteilt werden.

Nachfolgend sollen die Sekundärglaukomraten, die in unserem Kollektiv getrennt nach beiden Bestrahlungsmethoden RRC und BT bestimmt wurden, betrachtet und mit den Ergebnissen in der vorhandenen Literatur verglichen werden ([Tabelle 20](#) und [21](#)).

BRACHYTHERAPIE MIT RUTHENIUM-106

| Studie | Isotop | Patienten- zahl | Mittlere Prominenz [mm] | Mittleres Follow-up [Monate] | Mittlere Strahlen- dosis an der Tumor- spitze [Gy] | Sekundärglaukome | | | | | | |
|-------------------------------|----------------------------------|--------------------|-------------------------------|------------------------------------|---|------------------|------|-----------------------|-----|------|------|------|
| | | | | | | Absolut | | Nach Kaplan-Meier [%] | | | | |
| | | | | | | N | % | 1J | 2J | 3J | 5J | 10J |
| Augenklinik LMU | Ru-106 | 100 | 4,0 ± 1,0 | 39,8 ± 24,7 | 100 | 9 | 9,0 | 3,0 | 8,9 | 11,1 | 11,1 | |
| Krause, 2015 [88] | Ru-106 | 843 | 4,8 ± 1,7 | 50,4 ± 38,4 | 147 | 87 | 10,3 | | | | 12,4 | 19,1 |
| Saqqo et al., 2014 [89] | Ru-106, Ir-125, Co-60, Ir-192 | 242 | | 40,0 | | | | | | | 19,0 | |
| Summanen et al., 1996 [63] | Ru-106 | 100 | 6,0 | 24 | 100 | 10 | 10,0 | | 4,0 | 9,0 | 19,0 | |
| Shields et al., 2002 [90] | Ru-106, Ir-125, Co-60, Ir-192 | 354 | 9,0 | | 80 | | | | 8,0 | | 21,0 | 31,0 |

Tabelle 20. Das Sekundärglaukom nach Brachytherapie mit dem Ruthenium-106-Applikator im Literaturvergleich

STEREOTAKTISCHE RADIOCHIRURGIE MIT DEM CYBERKNIFE

| Studie | Modalität | Patienten- zahl | Mittlere Prominenz [mm] | Mittleres Follow-up [Monate] | Tumordosis [Gy] | Sekundärglaukome | | | | | |
|--------------------------------|-------------|--------------------|-------------------------------|------------------------------------|--------------------|------------------|-----------------------|------|------|------|------|
| | | | | | | Absolut | Nach Kaplan-Meier [%] | | | | |
| | | | | | | | N | % | 1J | 2J | 3J |
| Augenklinik LMU | CyberKnife | 168 | 6,5 ± 3,0 | 28,9 | 18-22 | 44 | 26,2 | 10,0 | 22,5 | 31,5 | 46,7 |
| Klindenstein et al., 2014 [81] | CyberKnife | 91 | | 24,0 | | 30 | 33,0 | | | | |
| Zorlu et al., 2009 [91] | CyberKnife | 5 | | 8,0 | | 0 | 0,0 | | | | |
| Muacevic et al., 2008 [92] | CyberKnife | 7 | 7,7 | 13,0 | 18-22 | 0 | 0,0 | | | | |
| Sarici et al., 2013 [70] | Gamma-Knife | 50 | 8,7 | 40,0 | 30 | 7 | 14,0 | | | | |
| Modorati et al., 2009 [93] | Gamma-Knife | 78 | 6,1 | 31,3 | 30-50 | | 18,7 | | | | |
| Simonova et al., 2002 [94] | Gamma-Knife | 75 | 8,5 | 32,0 | 31 | 18 | 25,0 | | | | |
| Krema et al., 2009 [95] | LINAC | 64 | 4,2 | 37,0 | 75 | | 42,0 | | | | |
| Al-Wassia et al., 2011 [96] | LINAC | 50 | | 29,0 | 60 | | | 18,0 | | | 38,0 |

Tabelle 21. Das Sekundärglaukom nach stereotaktischer Radiochirurgie mit dem CyberKnife im Literaturvergleich

Folgende Aspekte sind bei der direkten Gegenüberstellung von Ergebnissen der unterschiedlichen Arbeitsgruppen zu berücksichtigen: Abweichungen der Tumorgößen, der applizierten Strahlendosen sowie unterschiedliches Follow-up insbesondere bei Bewertung absoluter Erkrankungsraten. Bezüglich den genauen Kriterien für die Definition eines Patienten mit Sekundärglaukomerkrankung gibt es in vielen Arbeiten, darunter Sagoo et al. [89], Shields et al. [90], Muacevic et al. [92], Zorlu et al. [91], Sarici et al. [70], Krema et al. [95], Modorati et al. [93], Simonova et al. [94] und Al-Wassia et al. [96] keine genaueren Angaben. In allen eben genannten Arbeiten wird jedoch ausdrücklich von Neovaskularisationsglaukomen gesprochen. Krause [88] indessen wählte die Patienten nach Glaukomdiagnose in der Patientenakte oder beschriebener therapiebedürftiger Druckerhöhung in dem Befund aus. Bei Summanen et al. [63] wurde ein Sekundärglaukom über das Auftreten eines Augeninnendrucks über 23 mmHg bei vormals normalen Tensiowerten definiert. Klingenstein et al. [81] wählten Patienten mit Erhalt einer lokalen drucksenkenden Therapie. Im Gegensatz dazu wurden in der vorliegenden Studie Augeninnendruckwerte über 21 mmHg mit einer konsekutiven Therapie bzw. dokumentiertem Therapieverzicht bei schmerzloser Amaurose kombiniert. Darüberhinaus wurden auch Patienten mit laufender Therapie, die extern verordnet wurde, akzeptiert. Den allergrößten Teil stellten dabei die Patienten dar, die in die erstgenannte Kategorie fielen.

Im Hinblick auf die BT mit der Ruthenium-106-Plombe decken sich unsere Ergebnisse weitgehend mit denen der Vergleichsstudien aus der Literatur. Die 5-Jahres-Sekundärglaukomraten bewegen sich dabei bei den unterschiedlichen Autoren von 12,4 % bis 21,0 %, während in unserem Kollektiv nach 5 Jahren nach Berechnung mit dem Kaplan-Meier-Schätzer 11,1 % erkrankt waren. Die teilweise höheren Raten sind durch höhere Tumorprominenzen in den Vergleichskollektiven von Shields et al. [90], Summanen et al. [63] sowie Krause [88] erklärbar. Die Studien von Sagoo et al. [89] und Shields et al. [90] beschrieben ein Kollektiv, das mit unterschiedlichen Isotopen (Ruthenium-106, Jod-125, Cobalt-60 und Iridium-192) bestrahlt wurde. Eine genaue Angabe zur Größe der bestrahlten Tumore findet sich bei Sagoo et al. [89] nicht, jedoch ist zu beachten, dass Jod-125, Cobalt-60 und Iridium-192 auch bei deutlich größeren Tumoren als Ruthenium-106 anwendbar sind. Bei Krause [88] wurde zudem mit 147 Gray eine höhere Tumorspitzendosis gewählt.

Hinsichtlich der stereotaktischen Radiochirurgie mit dem CyberKnife gibt es zum jetzigen Zeitpunkt nur wenige Studien, die für einen Vergleich herangezogen werden können. Muacevic et al. [92] und Zorlu et al. [91] publizierten erste Daten zum CyberKnife. Die sehr geringen Nachbeobachtungszeiträume sowie Patientenzahlen - bei Muacevic 7, bei Zorlu sogar nur 5 - begrenzen die Aussagekraft jedoch erheblich. Klingenstein et al. [81]

beschrieben eine absolute Sekundärglaukom-Erkrankungsrate von 33,0 % bei ihrem Kollektiv.

Das Gamma Knife-System kann als Vorgänger des CyberKnife bezeichnet werden. Absolute Erkrankungsdaten, die nach Bestrahlung mittels dieser Methode erhoben wurden, bewegen sich zwischen 14,0 % und 25,0 %. Al-Wassia und Mitarbeiter [96] sowie Krema und Mitarbeiter [95] untersuchten Patientengruppen, die einer LINAC-Radiochirurgie unterzogen wurden. Für den Zeitpunkt von 5 Jahren nach Bestrahlung errechnete die Arbeitsgruppe von Al-Wassia eine Erkrankungsrate von 38,0 %, die der unserer mittels CyberKnife behandelten Patientengruppe mit 46,7 % nahe kommt. Bei Krema et al. lag die absolute Erkrankungsrate mit 42,0 % über unserer mit 26,2 %, eine um ca. 8 Monate längere Nachbeobachtungszeit bei Krema et al. muss aber berücksichtigt werden.

Die Diagnose eines Sekundärglaukoms wurde in unserer Studie im Median nach 16,0 (BT) bzw. 17,5 Monaten (RRC) gestellt. Muacevic et al. [65] beschrieben im Falle einer Sekundärglaukomerkrankung ein durchschnittliches Auftreten 21 Monate nach CyberKnife-Bestrahlung. Mueller et al. [97] trafen eine ähnliche Aussage für ein mit dem Ruthenium-106-Applikator bestrahltes Kollektiv und beschrieben einen Hauptteil der aufgetretenen Fälle zwischen dem 10. und dem 16. Monat, wobei sie angaben, dass auch 2 bis 3 Jahre nach Radiotherapie noch mit dem Auftreten eines Sekundärglaukoms gerechnet werden muss.

5.4 Das Sekundärglaukom unter Berücksichtigung unterschiedlicher Tumorparameter

Risikofaktoren, die ein Auftreten eines Sekundärglaukoms im Verlauf nach Bestrahlung begünstigen, konnten im Rahmen einiger Publikationen identifiziert werden. Eine Übersicht liefert [Tabelle 22](#).

| Studie | Faktoren, die ein Sekundärglaukom nach Strahlentherapie begünstigen |
|-------------------------------|--|
| Furdova et al., 2005 [59] | Hohe Tumorprominenz, hohes Alter, Bestrahlung des Sehnervs |
| Mishra et al., 2013 [98] | Hohe Tumorprominenz, Alter, großer basaler Tumordurchmesser, zunehmendes T-Stadium, Lagebeziehung zum Sehnerv sowie hohe Strahlendosen an Sehnerv, Makula, Linse, Ziliarkörper |
| Hirasawa et al., 2007 [99] | Hohe Strahlendosen an Sehnerv und Ziliarkörper |
| Summanen et al., 1996 [63] | Hohe Tumorgröße (T-Stadium und basaler Tumordurchmesser) |
| Langmann et al., 2000 [100] | Hohe Strahlendosen bei Patienten mit großen Tumoren und Lagebeziehung zum Ziliarkörper |
| Zehetmayer et al., 2000 [101] | Tumorlokalisierung, -höhe, -volumen, hohes geplantes Strahlenvolumen, Gesamtdosis und Alter |

Tabelle 22. Faktoren, die ein Sekundärglaukom nach Strahlentherapie begünstigen - Ein Überblick über die Literatur

Dass die Größe des Aderhautmelanoms ein wichtiger prädiktiver Faktor für die Entstehung von radiogenen Spätschäden wie eines Sekundärglaukoms ist, wurde von mehreren Arbeitsgruppen bestätigt, darunter Furdova et al. [59], Mishra et al. [98], Summanen et al. [63], Langmann et al. [100] oder Zehetmayer et al. [101]. Da die verabreichte Dosis mit zunehmender Entfernung von der Strahlenquelle deutlich abfällt, benötigen größere Tumore deutlich höhere Strahlendosen, um eine ausreichende Dosis an der Tumorspitze zu gewährleisten. [42] Die höheren Dosen begünstigten wiederum das Auftreten von Strahlenkomplikationen wie dem Sekundärglaukom. Die hohe Bedeutung der Strahlendosen konnte ebenso bestätigt werden, darunter bei Mishra et al. [98], Langmann et al. [100], Zehetmayer et al. [101] oder Hirasawa et al. [99].

Auch die Tumorlokalisierung konnte von einigen Arbeitsgruppen als bedeutendes Kriterium identifiziert werden. Dabei wird sowohl ein vermehrtes Auftreten von radiogenen Spätschäden bei Tumorlokalisierung am posterioren Pol bei Lagebeziehung zum Sehnerv und Makula (Mishra et al. [98], Hirasawa et al. [99], Furdova et al. [59]) als auch ein erhöhtes Risiko bei Nähe zu Linse und Ziliarkörper genannt (Mishra et al. [98], Hirasawa et al. [99], Langmann et al. [100]). Wen et al. [102] sahen eine erhöhte Rate an Neovaskularisationsglaukomen bei anterioren Tumoren durch eine radiogene Schädigung der langen posterioren Ziliararterien verursacht, die zu einer anterioren Ischämie führt. Summanen et al. [63] konnten hingegen keine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein Glaukom in Abhängigkeit der Tumorlokalisierung relativ zum Äquator feststellen.

Die Tumorprominenz zeigte sich auch in unserer Arbeit als hoch bedeutsam für die Entstehung eines Sekundärglaukoms. Bei Patienten mit hochprominenten Tumoren wurden sehr hohe 5-Jahres-Sekundärglaukomraten festgestellt. Bei einer Tumorprominenz von 6,1

bis 9 mm erkrankten 56,6 % der Patienten nach 5 Jahren, bei 9,1 bis 12 mm Dicke waren es sogar 72,8 %. Inwiefern die Bestrahlung von Tumoren mit hoher Prominenz generell gegenüber einer Enukleation von Vorteil ist, muss individuell abgewogen werden. Aufgrund des hohen Risikos eines Sekundärglaukoms bei Prominenzen von > 6 mm kommt der Aufklärung des Patienten über die hohe Wahrscheinlichkeit einer später gegebenenfalls notwendigen sekundären Enukleation nach Bestrahlung ein hoher Stellenwert zu.

Bei einem direkten Vergleich der Sekundärglaukomraten von Tumoren ≤ 6 mm Prominenz, welche grundsätzlich für beide Bestrahlungsarten infrage kommen, zeigte sich folgendes Ergebnis: 5 Jahre nach Strahlentherapie waren 28,2 % der mittels RRC, aber nur 11,2 % der mittels BT behandelten Patienten erkrankt, obwohl die Tumorprominenz annähernd gleich war (3,9 mm bei RRC vs. 4,0 mm bei BT). Diese Ergebnisse sprechen für ein erhöhtes Auftreten nach Radiochirurgie mit dem CyberKnife, jedoch war der Unterschied in der statistischen Analyse nicht signifikant.

Wie bei Summanen et al. [63] zeigte sich die Tumorlokalisation aber nicht als statistisch signifikanter abhängiger Einflussfaktor in der Analyse. Auch die Iris-Ziliarkörper-Beteiligung zeigte sich als nicht wesentlicher Faktor in unserem Kollektiv.

In der durchgeführten multivariaten Cox-Regressionsanalyse unter Betrachtung des Gesamtkollektivs war die Tumorprominenz der einzige unabhängige Faktor mit nachweisbarem Einfluss. Die eingesetzte Bestrahlungsart hingegen blieb ohne statistisch signifikanten Einfluss. Selbiges Ergebnis zeigte sich bei Durchführung der multivariaten Cox-Regressionsanalyse im Kollektiv der Patienten mit Tumoren einer Prominenz von ≤ 6 mm. Somit konnten wir in unserem Patientengut kein statistisch signifikant höheres Risiko in Abhängigkeit von der gewählten Strahlentherapie nachweisen.

5.5 Antiglaukomatöse Therapie und funktionelle Ergebnisse am Ende des Nachbeobachtungszeitraumes

Bekanntermaßen sind radiogene Spätschäden wie das Sekundärglaukom neben dem Tumorrezidiv für einen Großteil der sekundären Visusverluste und Enukleationen verantwortlich. [71, 89, 103]

Beim Großteil der Patienten mit Sekundärglaukom wurde als erste Therapiemaßnahme die Applikation von lokalen bzw. vorübergehend systemischen, antiglaukomatösen Substanzen gewählt (46 von 53; 86,8 %). Nur bei 4 Patienten wurde als initiale Therapiemaßnahme die Enukleation durchgeführt. Dennoch war bis am Ende des Nachbeobachtungszeitraumes bei

24,5 % der Sekundärglaukumpatienten eine Enukleation unumgänglich geworden, während vom restlichen Kollektiv nur 2,8 % der Patienten enukleiert werden mussten.

Das Auftreten eines Sekundärglaukoms zeigte auch in unserem Kollektiv, welches bulbuserhaltend therapiert werden konnte, einen hohen Stellenwert für das funktionelle Ergebnis am Ende der Nachbeobachtungszeit. Patienten, die im Verlauf an einem Glaukom erkrankten, wiesen am Ende des Nachbeobachtungszeitraums eine deutlich schlechtere bestkorrigierte Sehschärfe gegenüber dem restlichen Patientenkollektiv auf. Nur 7,5 % erreichten einen Visus von 0,3 oder besser, während es bei den restlichen Patienten 39,3 % waren.

5.6 Limitationen der Studie und Ausblick

Eine Besonderheit der vorliegenden Arbeit ist die Sammlung und Auswertung von Daten zum Sekundärglaukom von Patienten nach Brachytherapie mit dem Ruthenium-106-Applikator als auch nach Radiotherapie mit dem CyberKnife. Dadurch kann erstmals direkt im Vergleich das Sekundärglaukomrisiko der beiden Bestrahlungsmethoden unter Berücksichtigung der Tumorparameter vor Bestrahlung evaluiert werden.

Aufgrund ihres retrospektiven Charakters kann im Gegensatz zu einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie eine Homogenität bezüglich Patientenzahl und Nachbeobachtungszeitraum nicht gewährleistet werden. Ferner wurde der Visus nicht standardisiert erhoben und die Zeitintervalle zwischen den Nachuntersuchungen sind variabel. Zudem unterscheiden sich die beiden Behandlungsmodalitäten in ihrem Einsatzgebiet. Nur Aderhautmelanome mit einer Prominenz ≤ 6 mm können beiden Therapiearten zugeführt werden.

Die vorliegende Arbeit konnte die hohe Bedeutung der Tumorgroße für die Entwicklung eines Sekundärglaukoms im Verlauf zeigen. Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Sekundärglaukomentstehung nach RRC- und BT-Bestrahlung konnte für unser Kollektiv jedoch nicht festgestellt werden, obwohl die erhobenen Zahlen für eine Tendenz zu einem geringeren Risiko nach Brachytherapie mittels Ruthenium-106 sprechen.

Zukünftig ist die Evaluierung der Sekundärglaukomraten im Rahmen randomisierter prospektiver multizentrischer Studien notwendig.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: In der Behandlung des Aderhautmelanoms ist die Entstehung eines Sekundärglaukoms nach Bestrahlung eine folgenschwere Komplikation, die bedeutend ist für den Erhalt der Sehkraft und für die Lebensqualität des Patienten. Diese Arbeit soll zur Klärung der Frage beitragen, wie das Sekundärglaukomrisiko nach Bestrahlung mit dem robotergestützten radiochirurgischen System CyberKnife (RRC) und Brachytherapie mittels Ruthenium-106 (BT) bei Aderhautmelanompatienten einzuschätzen ist und ob die Wahl der Bestrahlungsmethode das Risiko beeinflussen kann.

Methoden: Im Rahmen der Studie wurden die Daten von 268 Aderhautmelanompatienten ausgewertet, welche im Zeitraum von 2007 bis 2013 Nachuntersuchungstermine in der Ambulanz für intraokulare Tumore der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München wahrnahmen und seit Anfang 2004 entweder mittels RRC oder BT behandelt worden waren. Bei Tumoren mit einer Prominenz von ≤ 6 mm und ausreichend Abstand von Fovea und Papille wurden beide Therapieformen eingesetzt, ansonsten nur die RRC.

Ergebnisse: Nach BT fand sich eine Sekundärglaukom-Erkrankungsrate nach Kaplan-Meier von 3,0 % nach einem Jahr, 11,1 % nach 3 Jahren und blieb nach 5 Jahren stabil bei 11,1 %. Nach Behandlung mit der RRC waren es 10,0 % nach einem Jahr, 31,5 % nach 3 Jahren und 46,7 % nach 5 Jahren.

Ein Vergleich der Sekundärglaukomraten bei Beschränkung auf Tumoren mit einer Prominenz bis zu maximal 6 mm ergab mittels Kaplan-Meier-Analyse unterschiedliche Ergebnisse: 11,2 % waren 5 Jahre nach BT erkrankt, jedoch 28,2 % 5 Jahre nach RRC. Der Unterschied erreichte aber keine statistische Signifikanz.

In der Cox-Regressionsanalyse wurde das gesamte Kollektiv als auch die Gruppe der Patienten mit Tumoren einer Prominenz von ≤ 6 mm auf den unabhängigen Einfluss der Faktoren Tumorprominenz, -reflektivität, -lokalisation, Iris-Ziliarkörper-Beteiligung und Wahl der Bestrahlungsart auf die Entstehung eines Sekundärglaukoms geprüft. Dabei kam die hohe Bedeutung der Tumorprominenz zum Ausdruck.

In 75,5 % der Fälle konnte ein Erhalt des Auges unter Ausschöpfung von konservativen und operativen Therapiemaßnahmen erreicht werden, jedoch wiesen nur 26,4 % aller Sekundärglaukompatienten eine Sehschärfe über 1/50 am betroffenen Auge am Ende des FU auf.

Fazit: Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Tumoreigenschaften vor Bestrahlung bei den beiden Behandlungsgruppen ist die Größe des Tumors der einzige ausschlaggebende Faktor in der Entstehung eines Sekundärglaukoms. Die Wahl der Behandlungsmethode nimmt hingegen keinen signifikanten Einfluss auf das Risiko.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Singh AD, Topham A. *Incidence of Uveal Melanoma in the United States: 1973–1997*. Ophthalmology, 2003. 110(5): 956-61.
2. Damato B. *Does ocular treatment of uveal melanoma influence survival?* Br J Cancer, 2010. 103(3): 285-90.
3. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, Lutz JM, Paci E. *Incidence of uveal melanoma in Europe*. Ophthalmology, 2007. 114(12): 2309-15.
4. Egan KM, Seddon JM, Glynn RJ, Gragoudas ES, Albert DM. *Epidemiologic aspects of uveal melanoma*. Surv Ophthalmol, 1988. 32(4): 239-51.
5. Vajdic CM, Krickler A, Giblin M, McKenzie J, Aitken J, Giles GG, Armstrong BK. *Incidence of ocular melanoma in Australia from 1990 to 1998*. Int J Cancer, 2003. 105(1): 117-22.
6. Shields CL, Kels JG, Shields JA. *Melanoma of the eye: revealing hidden secrets, one at a time*. Clin Dermatol, 2015. 33(2): 183-96.
7. Lommatzsch PK, *Epidemiologie und ätiologische Faktoren*, in: *Ophthalmologische Onkologie*, Lommatzsch PK, Hrsg. 1999, Enke: Stuttgart. S. 208.
8. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Mashayekhi A, Shields JA. *Clinical spectrum and prognosis of uveal melanoma based on age at presentation in 8,033 cases*. Retina, 2012. 32(7): 1363-72.
9. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. *The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade*. Cancer, 1998. 83(8): 1664-78.
10. Bornfeld N, Anastassiou G, Fitzek M, Jurklies B, Jurklies C, Lohmann D, Schilling H, Schüler A, Wieland R. *Perspektiven der Ophthalmoonkologie*. Dtsch Ärztebl, 2004. 101(38): 2526-35.
11. Singh AD, Turell ME, Topham AK. *Uveal Melanoma: Trends in Incidence, Treatment, and Survival*. Ophthalmology, 2011. 118(9): 1881-5.
12. Singh AD, Shields CL, Shields JA, Sato T. *Uveal melanoma in young patients*. Arch Ophthalmol, 2000. 118(7): 918-23.
13. Singh AD, Shields CL, Shields JA, De Potter P. *Bilateral Primary Uveal Melanoma: Bad Luck or Bad Genes?* Ophthalmology, 1996. 103(2): 256-62.
14. Kakkassery V, Adamietz IA. *Maligne Melanome am Auge des Erwachsenen*. Der Onkologe, 2013. 19(5): 419-30.
15. Bechrakis N, Anastassiou G, Bornfeld N, Foerster M. *Okuläre Melanome*. Der Onkologe, 2006. 12(3): 213-21.

16. Singh AD, Bergman L, Seregard S, *Uveal Malignant Melanoma: Epidemiologic Aspects*, in: *Essentials Of Ophthalmic Oncology*, Singh AD, Damato BE, Pe'er J, Murphree AL, Perry JD, Hrsg. 2009, SLACK Incorporated: Thorofare, NJ. S. 78.
17. Hu DN, Yu GP, McCormick SA, Schneider S, Finger PT. *Population-based incidence of uveal melanoma in various races and ethnic groups*. Am J Ophthalmol, 2005. 140(4): 612-7.
18. Gallagher RP, Elwood JM, Rootman J, Spinelli JJ, Hill GB, Threlfall WJ, Birdsell JM. *Risk factors for ocular melanoma: Western Canada Melanoma Study*. J Natl Cancer Inst, 1985. 74(4): 775-8.
19. Singh AD, Damato B, Howard P, Harbour JW. *Uveal melanoma: genetic aspects*. Ophthalmol Clin North Am, 2005. 18(1): 85-97.
20. Vajdic CM, Kricker A, Giblin M, McKenzie J, Aitken J, Giles GG, Armstrong BK. *Sun exposure predicts risk of ocular melanoma in Australia*. Int J Cancer, 2002. 101(2): 175-82.
21. Singh AD, Rennie IG, Seregard S, Giblin M, McKenzie J. *Sunlight exposure and pathogenesis of uveal melanoma*. Surv Ophthalmol, 2004. 49(4): 419-28.
22. Grehn F, *Augenheilkunde*. 2012, Berlin Heidelberg: Springer S. 207-8.
23. Lommatzsch PK, *Symptome, Verlauf und Metastasierung des Aderhautmelanoms*, in: *Ophthalmologische Onkologie*, Lommatzsch PK, Hrsg. 1999, Enke: Stuttgart. S. 224.
24. Lommatzsch PK, *Diagnostische Verfahren beim Aderhautmelanom*, in: *Ophthalmologische Onkologie*, Lommatzsch PK, Hrsg. 1999, Enke: Stuttgart. S. 228-41.
25. Schilling H, *Histopathologie des Aderhautmelanoms*, in: *Ophthalmologische Onkologie*, Lommatzsch PK, Hrsg. 1999, Enke: Stuttgart. S. 212-5.
26. Seregard S, Pelayes DE, Singh AD. *Radiation therapy: uveal tumors*. Dev Ophthalmol, 2013. 52: 36-57.
27. Group COMS. *Histopathologic characteristics of uveal melanomas in eyes enucleated from the collaborative ocular melanoma study COMS report no. 6*. Am J Ophthalmol, 1998. 125(6): 745-66.
28. Shields JA, Shields CL. *Management of posterior uveal melanoma: past, present, and future: the 2014 Charles L. Schepens lecture*. Ophthalmology, 2015. 122(2): 414-28.
29. Kujala E, Damato B, Coupland SE, Desjardins L, Bechrakis NE, Grange JD, Kivelä T. *Staging of ciliary body and choroidal melanomas based on anatomic extent*. J Clin Oncol, 2013. 31(22): 2825-31.
30. McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE, Gamel JW. *Modifications of Callender's classification of uveal melanoma at the Armed Forces Institute of Pathology*. Am J Ophthalmol, 1983. 96(4): 502-9.

31. Cerbone L, Van Ginderdeuren R, Van Den Oord J, Fieuws S, Spileers W, Van Eenoo L, Wozniak A, Sternberg CN, Schöffski P. *Clinical presentation, pathological features and natural course of metastatic uveal melanoma, an orphan and commonly fatal disease*. Oncology, 2014. 86(3): 185-9.
32. Kaliki S, Shields CL, Shields JA. *Uveal melanoma: estimating prognosis*. Indian J Ophthalmol, 2015. 63(2): 93-102.
33. Damato B, Eleuteri A, Taktak AFG, Coupland SE. *Estimating prognosis for survival after treatment of choroidal melanoma*. Prog Retin and Eye Res, 2011. 30(5): 285-95.
34. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Fulco E, Alarcon C, Shields JA. *American Joint Committee on Cancer Classification of Uveal Melanoma (Anatomic Stage) Predicts Prognosis in 7,731 Patients: The 2013 Zimmerman Lecture*. Ophthalmology, 2015. 122(6): 1180-6.
35. Griewank KG, Murali R. *Pathology and genetics of uveal melanoma*. Pathology, 2013. 45(1): 18-27.
36. Kaur J, Malik MA, Gulati R, Azad SV, Goswami S. *Genetic determinants of uveal melanoma*. Tumour Biol, 2014. 35(12): 11711-7.
37. Coupland SE, Lake SL, Zeschnigk M, Damato BE. *Molecular pathology of uveal melanoma*. Eye, 2013. 27(2): 230-42.
38. Bedikian AY. *Metastatic uveal melanoma therapy: current options*. Int Ophthalmol Clin, 2006. 46(1): 151-66.
39. Kaiserman I, Amer R, Pe'er J. *Liver function tests in metastatic uveal melanoma*. Am J Ophthalmol, 2004. 137(2): 236-43.
40. Eskelin S, Pyrhonen S, Summanen P, Prause JU, Kivelä T. *Screening for metastatic malignant melanoma of the uvea revisited*. Cancer, 1999. 85(5): 1151-9.
41. Klingenstein A, Haritoglou I, Schaumberger MM, Nentwich MM, Hein R, Schaller UC. *Receiver operating characteristic analysis: calculation for the marker 'melanoma inhibitory activity' in metastatic uveal melanoma patients*. Melanoma Res, 2011. 21(4): 352-6.
42. Rohrbach JM, Sobottka B, *Tumoren der Choroidea*, in: *Tumoren des Auges und seiner Adnexe*, Rohrbach JM und Lieb WE, Hrsg. 1998, Schattauer: Stuttgart New York. S. 128.
43. Kujala E, Mäkitie T, Kivelä T. *Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003. 44(11): 4651-9.
44. Chew AL, Spilsbury K, Isaacs TW. *Survival from uveal melanoma in Western Australia 1981-2005*. Clin Experiment Ophthalmol, 2015. 43(5): 422-8.
45. Singh AD, Topham A. *Survival rates with uveal melanoma in the United States: 1973–1997*. Ophthalmology, 2003. 110(5): 962-5.

46. Bergman L, Seregard S, Nilsson B, Lundell G, Ringborg U, Ragnarsson-Olding B. *Uveal melanoma survival in Sweden from 1960 to 1998*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003. 44(8): 3282-7.
47. Char DH, Kroll S, Quivey JM, Castro J. *Long term visual outcome of radiated uveal melanomas in eyes eligible for randomisation to enucleation versus brachytherapy*. Br J Ophthalmol, 1996. 80(2): 117-24.
48. Furdova A, Slezak P, Chorvath M, Waczulikova I, Sramka M, Kralik G. *No differences in outcome between radical surgical treatment (enucleation) and stereotactic radiosurgery in patients with posterior uveal melanoma*. Neoplasma, 2010. 57(4): 377-81.
49. Group COMS. *The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28*. Arch Ophthalmol, 2006. 124(12): 1684-93.
50. Schüller AO, Bornfeld N. *Aktuelle Therapieaspekte intraokularer Tumoren*. Der Ophthalmologe, 2000. 97(3): 207-22.
51. Singh AD. *Uveal melanoma: implications of tumor doubling time*. Ophthalmology, 2001. 108(5): 829-31.
52. Anastassiou G, Bornfeld N. *Therapie des Aderhautmelanoms*. Der Onkologe, 2004. 10(7): 737-44.
53. Lipski AC, Lakotka N, Riechardt AI, Willerding GD, Heufelder J, Turkmen S, Keilholz U, Moser L, Joussen AM. *Diagnosis of and therapy for choroidal melanoma*. Klin Monbl Augenheilkd, 2013. 230(10): 1005-19.
54. Sikuade MJ, Salvi S, Rundle PA, Errington DG, Kacperek A, Rennie IG. *Outcomes of treatment with stereotactic radiosurgery or proton beam therapy for choroidal melanoma*. Eye, 2015.
55. Lommatzsch PK, *Behandlungsgrundsätze beim Aderhautmelanom*, in: *Ophthalmologische Onkologie*, Lommatzsch PK, Hrsg. 1999, Enke: Stuttgart. S. 253-4.
56. Kanski JJ, *Klinische Ophthalmologie*. 2004, München: Urban & Fischer. S. 325-6
57. Augustin AJ, *Augenheilkunde*. 2007, Berlin Heidelberg: Springer. S. 482
58. Lommatzsch PK, *Therapie des Aderhautmelanoms mit ionisierenden Strahlen*, in: *Ophthalmologische Onkologie*, Lommatzsch PK, Hrsg. 1999, Enke: Stuttgart. S. 259-92.
59. Furdova A, Strmen P, Sramka M. *Complications in patients with uveal melanoma after stereotactic radiosurgery and brachytherapy*. Bratisl Lek Listy, 2005. 106(12): 401-6.
60. Moll FH, Halling T, Niehoff P, Engel RM, Leissner J. *Zur frühen Entwicklung der Brachytherapie der Prostata*. Der Urologe, 2013. 52(3): 399-407.

61. Mueller A, *Augentumoren*, in: *Die Onkologie*, Hiddemann W, Huber H und Bartram CR, Hrsg. 2010, Springer: Berlin Heidelberg. S. 1294.
62. Seregard S, Damato BE, Fleming P, *Uveal Malignant Melanoma: Management Options - Brachytherapy*, in: *Essentials of Ophthalmic Oncology*, Singh AD, Damato BE, Pe'er J, Murphree AL, Perry JD, Hrsg. 2009, SLACK Incorporated: Thorofare, NJ. S. 99.
63. Summanen P, Immonen I, Kivelä T, Tommila P, Heikkonen J, Tarkkanen A. *Radiation related complications after ruthenium plaque radiotherapy of uveal melanoma*. Br J Ophthalmol, 1996. 80(8): 732-9.
64. Quivey JM, Augsburger J, Snelling L, Brady LW. *125I plaque therapy for uveal melanoma. Analysis of the impact of time and dose factors on local control*. Cancer, 1996. 77(11): 2356-62.
65. Muacevic A, Eibl-Lindner K, Fürweger C, Nentwich M, Foerster P, Wowra B, Schaller U, *Radiosurgery for Uveal Melanoma*, in: *Stereotactic Body Radiotherapy*, Gaya A und Mahadevan A, Hrsg. 2015, Springer: Berlin Heidelberg. S. 283-92.
66. Zabel-Du Bois A, Debus J, *Methodik und Technik der stereotaktischen Radiochirurgie* in: *Strahlentherapie*, Wannenmacher M, Wenz F und Debus J, Hrsg. 2013, Springer: Berlin Heidelberg. S. 178.
67. Kocher M, Semrau R, Temming S, Baus WW, Treuer H, Ruge MI. *Stereotaktische Strahlentherapie mit dem Cyberknife*. Dtsch med Wochenschr, 2014. 139(20): 1059-63.
68. Nentwich M, *Cyberknife-Radiochirurgie zur Therapie des Aderhautmelanoms*, in: *Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)*. 2011: Berlin.
69. Wackernagel W, Holl E, Tarmann L, Mayer C, Avian A, Schneider M, Kapp KS, Langmann G. *Local tumour control and eye preservation after gamma-knife radiosurgery of choroidal melanomas*. Br J Ophthalmol, 2014. 98(2): 218-23.
70. Sarici AM, Pazarli H. *Gamma-knife-based stereotactic radiosurgery for medium- and large-sized posterior uveal melanoma*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2013. 251(1): 285-94.
71. Furdova A, Sramka M, Chorvath M, Kralik G, Krasnik V, Krcova I, Waczulikova I. *Stereotactic radiosurgery in intraocular malignant melanoma - retrospective study*. Neuro Endocrinol Lett, 2014. 35(1): 28-36.
72. Löffler KU. *Neovaskularisationsglaukom*. Der Ophthalmologe, 2006. 103(12): 1057-64.
73. Kampik A, Grehn F, Messmer E, *Facharztprüfung Augenheilkunde*. 2013, Stuttgart: Thieme. S. 148-173.

74. Schlote T, *Glaukome nach strahleninduzierten Traumen*, in: *Sekundärglaukome: Komplizierte Glaukome in Theorie und Praxis*, Schlote T und Rohrbach J, Hrsg. 2004, Schauttauer: Stuttgart. S. 118-9.
75. Sauerwein W, Sack H, *Auge und Orbita*, in: *Strahlentherapie: radiologische Onkologie*, Scherer E und Sack H, Hrsg. 1996, Springer: Berlin Heidelberg. S. 432-45.
76. Lommatzsch PK. *Radiotherapy of intraocular tumours, particularly of melanoma of the choroid*. Klin Monbl Augenheilkd, 1979. 174(6): 948-58.
77. Widder RA, Lemmen KD, Dietlein TS. *Neovaskularisationsglaukom*. Klin Monatsbl Augenheilkd, 2010. 227(02): R15-R28.
78. Crawford JB, Char DH. *Histopathology of uveal melanomas treated with charged particle radiation*. Ophthalmology, 1987. 94(6): 639-43.
79. Egan KM, Gragoudas ES, Seddon JM, Glynn RJ, Munzenreider JE, Goitein M, Verhey L, Urie M, Koehler A. *The risk of enucleation after proton beam irradiation of uveal melanoma*. Ophthalmology, 1989. 96(9): 1377-82.
80. Shields CL, Shields JA, Karlsson U, Markoe AM, Brady LW. *Reasons for enucleation after plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. Clinical findings*. Ophthalmology, 1989. 96(6): 919-23.
81. Klingenstein A, Fürweger C, Nentwich MM, Schaller UC, Foerster PI, Wowra B, Muacevic A, Eibl KH. *Quality of life in the follow-up of uveal melanoma patients after CyberKnife treatment*. Melanoma Res, 2013. 23(6): 481-8.
82. Ziegler A, Lange S, Bender R. *Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode*. Dtsch med Wochenschr, 2007. 132(S 01): e36-e8.
83. Ziegler A, Lange S, Bender R. *Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rang-Test*. Dtsch med Wochenschr, 2007. 132(S 01): e39-e41.
84. Ziegler A, Lange S, Bender R. *Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression*. Dtsch med Wochenschr, 2007. 132(S 01): e42-e4.
85. Rohrschneider K. *Blindheit in Deutschland – Vergleich zwischen bekannten Daten und Vorhersagen*. Der Ophthalmologe, 2012. 109(4): 369-76.
86. Dandona L, Dandona R. *Revision of visual impairment definitions in the International Statistical Classification of Diseases*. BMC Medicine, 2006. 4: 7-.
87. McLean IW, Ainbinder DJ, Gamel JW, McCurdy JB. *Choroidal-ciliary body melanoma. A multivariate survival analysis of tumor location*. Ophthalmology, 1995. 102(7): 1060-4.
88. Krause N, *Langzeitergebnisse bei Aderhautmelanom nach 106Ruthenium-Brachytherapie*, aus der *Klinik für Augenheilkunde der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin*. 2015.

89. Sagoo MS, Shields CL, Emrich J, Mashayekhi A, Komarnicky L, Shields JA. *Plaque radiotherapy for juxtapapillary choroidal melanoma: treatment complications and visual outcomes in 650 consecutive cases*. JAMA Ophthalmol, 2014. 132(6): 697-702.
90. Shields CL, Naseripour M, Cater J, Shields JA, Demirci H, Youseff A, Freire J. *Plaque radiotherapy for large posterior uveal melanomas (> or =8-mm thick) in 354 consecutive patients*. Ophthalmology, 2002. 109(10): 1838-49.
91. Zorlu F, Selek U, Kiratli H. *Initial results of fractionated CyberKnife radiosurgery for uveal melanoma*. J Neurooncol, 2009. 94(1): 111-7.
92. Muacevic A, Nentwich M, Wowra B, Staerk S, Kampik A, Schaller U. *Development of a streamlined, non-invasive robotic radiosurgery method for treatment of uveal melanoma*. Technol Cancer Res Treat, 2008. 7(5): 369-74.
93. Modorati G, Miserocchi E, Galli L, Picozzi P, Rama P. *Gamma knife radiosurgery for uveal melanoma: 12 years of experience*. Br J Ophthalmol, 2009. 93(1): 40-4.
94. Simonova G, Novotny J Jr., Liscak R, Pilbauer J. *Leksell gamma knife treatment of uveal melanoma*. J Neurosurg, 2002. 97(5): 635-9.
95. Krema H, Somani S, Sahgal A, Xu W, Heydarian M, Payne D, McGowan H, Michaels H, Simpson ER, Laperriere N. *Stereotactic radiotherapy for treatment of juxtapapillary choroidal melanoma: 3-year follow-up*. Br J Ophthalmol, 2009. 93(9): 1172-6.
96. Al-Wassia R, Dal Pra A, Shun K, Shaban A, Corriveau C, Edelstein C, Deschenes J, Ruo R, Patrocinio H, Cury FL, DeBlois F, Shenouda G. *Stereotactic fractionated radiotherapy in the treatment of juxtapapillary choroidal melanoma: the McGill University experience*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. 81(4): e455-62.
97. Mueller AJ, Schaller U, Talies S, Horstmann GA, Wowra B, Kampik A. *Stereotactic radiosurgery using the Gamma Knife for large uveal melanomas*. Ophthalmologe, 2003. 100(2): 122-8.
98. Mishra KK, Daftari IK, Weinberg V, Cole T, Quivey JM, Castro JR, Phillips TL, Char DH. *Risk Factors for Neovascular Glaucoma After Proton Beam Therapy of Uveal Melanoma: A Detailed Analysis of Tumor and Dose–Volume Parameters*. Int J of Radiat Oncol Biol Phys, 2013. 87(2): 330-6.
99. Hirasawa N, Tsuji H, Ishikawa H, Koyama-Ito H, Kamada T, Mizoe JE, Ito Y, Naganawa S, Ohnishi Y, Tsujii H. *Risk factors for neovascular glaucoma after carbon ion radiotherapy of choroidal melanoma using dose-volume histogram analysis*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. 67(2): 538-43.
100. Langmann G, Pendl G, Müllner K, Papaefthymiou G, Guss H. *Gamma knife radiosurgery for uveal melanomas: an 8-year experience*. J Neurosurg, 2000. 93(3): 184-8.

101. Zehetmayer M, Kitz K, Menapace R, Ertl A, Heinzl H, Ruhswurm I, Georgopoulos M, Dieckmann K, Pötter R. *Local tumor control and morbidity after one to three fractions of stereotactic external beam irradiation for uveal melanoma*. Radiother Oncol, 2000. 55(2): 135-44.
102. Wen JC, Oliver SC, McCannel TA. *Ocular complications following I-125 brachytherapy for choroidal melanoma*. Eye, 2009. 23(6): 1254-68.
103. Rohrbach JM, Grüb M, Schlote T. *Neoplastische Sekundärglaukome*. Klin Monatsbl Augenheilkd, 2005. 222(10): 788-96.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

| | |
|--|----|
| Abbildung 1. Patientengut mit durchgeführter Strahlentherapie aus der Aderhautmelanomambulanz der Jahre 2007-2013 | 20 |
| Abbildung 2. Alter in Jahren zum Zeitpunkt der Strahlentherapie bei RRC und BT | 23 |
| Abbildung 3. Häufigkeit der Tumorprominenz vor Bestrahlung bei den beiden Therapiearten..... | 24 |
| Abbildung 4. Tumorprominenz vor Therapie bei den beiden Bestrahlungsarten mit Einteilung in Gruppen nach Größe | 25 |
| Abbildung 5. Tumorreflektivität vor Bestrahlung bei RRC und BT | 27 |
| Abbildung 6. Häufigkeit der Tumorreflektivität vor Bestrahlung bei den beiden Therapiearten..... | 28 |
| Abbildung 7. Tumorlokalisation bei den beiden Bestrahlungsarten mit Einteilung in Gruppen | 29 |
| Abbildung 8. Anteil von Iris-Ziliarkörper-Beteiligung bei peripheren Tumoren | 31 |
| Abbildung 9. Gewählte antiglaukomatöse Therapie nach Tensioanstieg..... | 33 |
| Abbildung 10. Auftreten eines Sekundärglaukoms nach RRC und BT während des gesamten Nachverfolgungszeitraumes..... | 34 |
| Abbildung 11. Auftreten eines Sekundärglaukoms nach RRC und BT 1, 3 und 5 Jahre nach Bestrahlung | 35 |
| Abbildung 12. Häufigkeit der Höhe des Augeninnendruckanstiegs bei den beiden Therapiearten..... | 37 |
| Abbildung 13. Auftreten eines Sekundärglaukoms bei einer Tumorprominenz ≤ 6 mm nach .. Strahlentherapie mit RRC und BT..... | 38 |
| Abbildung 14. Sekundärglaukom bei Tumoren mit unterschiedlicher Tumorprominenz | 40 |
| Abbildung 15. Antiglaukomatöse Therapie bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraumes | 42 |
| Abbildung 16. Sehvermögen und Enukleationen am Ende der Nachbeobachtungszeit bei Patienten mit und ohne Sekundärglaukom | 44 |

TABELLENVERZEICHNIS

| | | |
|-------------|--|----|
| Tabelle 1. | T-Stadium der TNM-Klassifikation der AJCC, 7. Ausgabe (2010)..... | 9 |
| Tabelle 2. | Kriterien zur Definition eines Sekundärglaukoms in dieser Arbeit..... | 18 |
| Tabelle 3. | Patientengut der Kategorie „Sonstige“ | 21 |
| Tabelle 4. | Basisdaten des untersuchten Patientenkollektivs | 22 |
| Tabelle 5. | Tumorprominenz vor Bestrahlung | 23 |
| Tabelle 6. | Tumorprominenz vor Therapie bei den beiden Bestrahlungsarten mit Einteilung in Gruppen nach Größe | 25 |
| Tabelle 7. | TNM-Stadium vor Therapie bei den beiden Bestrahlungsarten | 26 |
| Tabelle 8. | Tumorreflektivität vor Bestrahlung | 26 |
| Tabelle 9. | Lokalisation der Tumoren bei den beiden Bestrahlungsarten | 29 |
| Tabelle 10. | Anteil von Iris-Ziliarkörper-Beteiligung bei peripheren Tumoren | 30 |
| Tabelle 11. | Strahlenretinopathie-Raten nach Kaplan-Meier 1, 3 und 5 Jahre nach Bestrahlung..... | 32 |
| Tabelle 12. | Rubeosis iridis-Raten nach Kaplan-Meier 1, 3 und 5 Jahre nach Bestrahlung.. | 32 |
| Tabelle 13. | Auftreten eines Sekundärglaukoms nach Kaplan-Meier in den ersten fünf Jahren nach Bestrahlung | 35 |
| Tabelle 14. | Zeitraum bis zum Erfüllen eines Kriteriums für das Sekundärglaukom nach Strahlentherapie bei den beiden Therapiearten..... | 36 |
| Tabelle 15. | Höhe des Augeninnendruckanstiegs bei den betroffenen Patienten..... | 36 |
| Tabelle 16. | Auftreten eines Sekundärglaukoms nach Kaplan-Meier bei Tumoren ≤ 6 mm nach 1, 3 und 5 Jahren..... | 39 |
| Tabelle 17. | Auftreten eines Sekundärglaukoms bei Tumoren mit unterschiedlicher Prominenz..... | 40 |
| Tabelle 18. | Multivariate Cox-Regressionsanalyse zur Prüfung von Einflussvariablen auf die Entwicklung eines Sekundärglaukoms..... | 41 |
| Tabelle 19. | Sehvermögen und Enukleationen nach Bestrahlung bei den Sekundärglaukom- patienten sowie nicht an einem Sekundärglaukom erkrankten Patienten | 43 |
| Tabelle 20. | Das Sekundärglaukom nach Brachytherapie mit dem Ruthenium-106- Applikator im Literaturvergleich..... | 48 |
| Tabelle 21. | Das Sekundärglaukom nach stereotaktischer Radiochirurgie mit dem CyberKnife im Literaturvergleich..... | 49 |
| Tabelle 22. | Faktoren, die ein Sekundärglaukom nach Strahlentherapie begünstigen - Ein Überblick über die Literatur..... | 52 |

DANKSAGUNG

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Kirsten Eibl-Lindner sowohl für die Überlassung des Dissertationsthemas als auch die freundliche und fachliche Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit.

Ein besonderer Dank gilt meinem engagierten Betreuer Dr. med. Simon Leicht, der mit vielen wertvollen Vorschlägen für das Gelingen der Arbeit gesorgt hat.

Herzlich danken möchte ich zudem Dr. rer. biol. hum. Dipl.-Phys. Markus Schaumberger für seinen wertvollen Rat bei inhaltlichen und statistischen Fragestellungen.

Abschließend möchte ich meiner Familie und meinen Freunden für die tatkräftige Unterstützung und Ermutigung während des Studiums danken.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Reiterer, Veronika

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Inzidenz und Therapie des Sekundärglaukoms nach robotergestützter
stereotaktischer Radiochirurgie mit dem CyberKnife und Brachytherapie mit
Ruthenium-106 bei 268 Patienten mit Aderhautmelanom

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und
alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als
solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln
nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in
ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades
eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand